



HAL
open science

Inflammation métabolique : importance des macrophages et de leur métabolisme

Lucie Orliaguet, Tina Ejlalmanesh, Nicolas Venteclef, Fawaz Alzaid

► To cite this version:

Lucie Orliaguet, Tina Ejlalmanesh, Nicolas Venteclef, Fawaz Alzaid. Inflammation métabolique : importance des macrophages et de leur métabolisme. Médecine des Maladies Métaboliques, 2020, 14, pp.429 - 436. 10.1016/j.mmm.2020.06.017 . hal-03491432

HAL Id: hal-03491432

<https://hal.science/hal-03491432>

Submitted on 5 Sep 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

**Rubrique
Pour la science**

Inflammation métabolique : importance des macrophages et de leur métabolisme

Metabolic inflammation: Importance of macrophages and their metabolism

Lucie Orliaguet, Tina Ejlalmanesh, Nicolas Venteclef, Fawaz Alzaid
Université de Paris, Centre de Recherche des Cordeliers, Inserm, IMMEDIAB
Laboratory, Paris, France.

Correspondance

Lucie Orliaguet

Centre de Recherche des Cordeliers, IMMEDIAB Lab
15, rue de l'École de Médecine, Escalier E
75006 Paris - France
lucie.orliaguet@inserm.fr

Résumé

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie à double étiologies : métabolique et inflammatoire. À la croisée de ces deux étiologies apparaît la notion d'inflammation métabolique. L'inflammation métabolique est systémique et a pour point de départ le macrophage présent au sein du tissu, dont l'adaptation physiologique ou pathologique à son microenvironnement va déterminer la progression et la sévérité de la maladie. Cette revue a pour but de souligner les mécanismes impliqués dans la polarisation du macrophage, ainsi que la signalisation inflammatoire et non-inflammatoire qui régit le développement et la progression de la résistance à l'insuline et du DT2.

Mots clés : Inflammation métabolique - Tissu adipeux – Macrophages - Diabète de type 2.

Summary

Insulin resistance, a hallmark of type 2 diabetes (T2D), causes adipose tissue inflammation. Adipose tissue inflammation leads to a low grade systemic and sterile inflammation, a key factor in the pathogenesis of T2D. The starting point of this phenomenon is the accumulation and activation of macrophages. These sentinel cells sense and respond to changes in their micro-environment to maintain tissue homeostasis. However, they are also key player in the development of adipose tissue inflammation. Interestingly, the cellular metabolism of the macrophages is now at the center of the mechanisms leading to their activation. In this review, we highlight the recent progress in deciphering the metabolic adaptations of the macrophages related to their function. These novel pathways could hopefully help to find new therapeutic targets in the context of metabolic inflammation.

Keywords: Metabolic inflammation - Adipose tissue – Macrophages - Type 2 diabetes.

Introduction

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie métabolique, prédisposant les individus à de nombreuses complications et comorbidités, pour laquelle la compréhension des mécanismes en jeu représente un enjeu majeur de santé publique. Cette pathologie se caractérise par une augmentation durable de la concentration de glucose dans le sang, appelée hyperglycémie. Cette concentration de glucose dans le sang est régulée par l'insuline, une hormone dite hypoglycémisante, sécrétée par le pancréas endocrine, favorisant le stockage du glucose dans ses organes cibles, le muscle, le tissu adipeux, et le foie. Chez les individus diabétiques, les cellules de ces organes présentent une résistance à l'insuline. Dans le DT2, il existe une inflammation chronique de bas grade au sein des tissus. Ce changement d'environnement entraîne une adaptation métabolique de cellules présentes dans le tissu adipeux, notamment les cellules immunitaires. Le DT2 est donc une maladie à double étiologies, inflammatoire et métabolique. Durant ces 20 dernières années, on a mis en évidence le rôle important de l'inflammation dans l'augmentation du risque de développer une résistance à l'insuline, et qui peut être vu comme le point de départ du déclin métabolique (*figure 1*).

L'atténuation des réponses inflammatoires a été démontrée comme métaboliquement protectrice, freinant le développement de la résistance à l'insuline et du DT2. L'inflammation est donc vue comme facteur décisif dans la perte de la tolérance aux dysrégulations métaboliques.

Les premières preuves montrant un lien entre l'inflammation et le métabolisme remontent à 1993, lorsque Gökhan Hotamisligil et Bruce Spiegelman mettent en évidence une augmentation de l'expression de la cytokine pro-inflammatoire *tumor necrosis factor* α (TNF α) dans le tissu adipeux de souris obèses [1]. Les macrophages ont été identifiés comme principale source de cette production de TNF α , ainsi que d'autres molécules pro-inflammatoires (interleukine [IL]-6 et l'oxyde nitrique synthase [iNOS]), dans un contexte obésogène. De plus, les macrophages s'accumulent considérablement dans le tissu adipeux lors de l'obésité et lors de l'établissement d'une résistance à l'insuline [2]. Ces données mettent en lumière la contribution de l'inflammation au déclin métabolique associé à une insulino-résistance et au DT2.

Les macrophages répondent rapidement aux signaux environnementaux. Ils détectent les changements de leur microenvironnement grâce à leurs récepteurs de surface cellulaires (les récepteurs *Toll like*). Les macrophages adaptent ainsi leur métabolisme cellulaire pour répondre aux besoins bioénergétiques et optimiser leur fonction [3].

Une nomenclature dichotomique est communément utilisée pour décrire les états de polarisation du macrophage :

- M1 désigne les macrophages pro-inflammatoires (activé classiquement) ayant une forte capacité microbicide, en réponse au lipopolysaccharide bactérien (LPS) et à l'interféron (IFN) γ . Ils produisent des cytokines pro-inflammatoires, telles que TNF α , IL6, IL1 β , ainsi que des espèces réactives de l'oxygène (*reactive oxygen species* [ROS]) ;
- Les macrophages de type M2, les anti-inflammatoires (activé alternativement par l'IL4), sont impliqués dans la résolution de l'inflammation, ils produisent des médiateurs anti-inflammatoires, tels que l'IL10 et le *transforming growth factor*- β (TGF β).

Alors que cette classification M1/M2 est toujours de rigueur, il existe sous cette dichotomie, un continuum de divers phénotypes de macrophages avec différentes

réponses et intermédiaires. Les nouvelles classifications fonctionnelles représentent les macrophages polarisés selon une échelle progressive, entre le macrophage M1 et le M2, dépendante de la sécrétion de cytokines, des facteurs de transcription impliqués et, plus récemment, du phénotype métabolique de la cellule [4].

Nous passerons ici en revue le rôle central des macrophages dans le tissu adipeux, que ce soit en condition physiologique ou dans un contexte d'inflammation métabolique, ainsi que les mécanismes d'adaptations métaboliques impliqués dans leur plasticité.

1. Macrophages du tissu adipeux : physiologie et inflammation

Les macrophages jouent un rôle fondamental dans le maintien de l'intégrité du tissu adipeux. Dans les conditions physiologiques, ces cellules présentent une polarisation de type M2 et sont caractérisées par l'expression de récepteurs CD206, CD301 à leur surface, en plus des marqueurs classiques des macrophages, tels que F4/80 (chez la souris), CD14 (chez l'Homme), CD11b, et CD68. De plus, ils expriment l'arginase 1 (ARG1), l'IL10 et le récepteur activé par les proliférateurs de peroxydases (PPAR)- γ . Par ailleurs, les macrophages du tissu adipeux interagissent avec de nombreuses autres cellules du système immunitaire présentes en conditions physiologiques dans le tissu adipeux, comme les lymphocytes B et T, les neutrophiles, les cellules *Natural Killer* (NK) et les cellules lymphoïdes innées (ILC) [5]. Les macrophages M2 participent à l'homéostasie du tissu adipeux. Ils sont responsables du captage des lipides provenant des adipocytes mourants. Ces capacités de captage des lipides du milieu, contrôlé par CD36 et le *Macrophage scavenger receptor 1* (MSR1), sont mises à l'épreuve de façon quotidienne, lors des repas (expansion du tissu adipeux et stockage des lipides), mais aussi lors des périodes de jeûne, de perte de poids induisant la lipolyse [6], ou alors lors du relargage par les adipocytes d'exosomes enrichis en lipides [7]. Ce stockage, puis relargage des lipides, contrôlé par les macrophages, est bénéfique pour l'homéostasie glucidique [8]. Dans des contextes de stress métabolique, ces capacités limitent le dépôt de graisses ectopiques et la dyslipidémie systémique. Le captage et le stockage des lipides induisent la mise en place d'une activité lysosomale qui est essentielle au maintien de l'homéostasie du tissu adipeux [9].

De plus, les macrophages favorisent le développement et la vascularisation du tissu adipeux [10]. En effet, l'accumulation des macrophages autour des adipocytes en apoptose induit le recrutement de pré-adipocytes via l'ostéopontine (protéine de la matrice extracellulaire). Cependant, ces macrophages M2 limitent aussi la prolifération des adipocytes grâce au TGF β . La production d'enzyme de dégradation de la matrice extracellulaire par les macrophages favorise la mise en place d'un environnement propice à une adipogenèse adaptée. Ce processus est associé à une angiogenèse contrôlée, limitant la formation de zones hypoxiques, et assurant un apport en nutriments et en oxygène [11].

Les macrophages M2 du tissu adipeux sont impliqués notamment dans le maintien de la sensibilité à l'insuline. En effet, ils produisent de l'IL10, une cytokine anti-inflammatoire dont l'expression est associée à une meilleure sensibilité à l'insuline [12]. Des exosomes produits par les macrophages et contenant des micro-ARN participent aussi à la sensibilité à l'insuline [13]. Enfin, les macrophages du tissu adipeux sont impliqués dans le recyclage du fer qui permet une régulation de l'adipogenèse et limite la résistance à l'insuline [14].

2. Les macrophages : acteurs clé de l'inflammation métabolique

Si les macrophages participent activement à la physiologie du tissu adipeux, il est aussi clairement établi qu'ils sont les principaux contributeurs de l'inflammation métabolique. En effet, ils produisent des cytokines pro-inflammatoires et s'accumulent au sein du tissu adipeux au cours de l'obésité.

Les signaux induisant l'activation des macrophages vers un phénotype pro-inflammatoire et leur accumulation sont divers. Tout d'abord, on constate une accumulation des macrophages autour des adipocytes en train de mourir dans des structures en couronne, suggérant que les adipocytes libèrent des signaux de danger favorisant l'activation et le recrutement des macrophages. Par ailleurs, l'obésité est caractérisée par une augmentation de l'activité lipolytique des adipocytes et des lipides circulants. Ces lipides activent le récepteur TLR4 (pour *Toll Like Receptor 4*) et la voie *nuclear factor-kappa B* (NF-κB) [15], contribuant à la polarisation pro-inflammatoire des macrophages. De plus, le tissu adipeux des obèses présente des zones d'hypoxie, qui induisent la stabilisation du facteur de transcription HIF1α (pour *hypoxia-inducible factor-1α*). Ce facteur de transcription favorise notamment la transcription de gènes pro-inflammatoires, tels que l'IL1β [16].

Si, dans un premier temps, le captage des lipides environnants par les macrophages participe à l'homéostasie du tissu adipeux, l'accumulation de lipides devient ensuite délétère puisqu'elle favorise le phénotype M1 [17]. Ces macrophages expriment CD9 et sont présents dans les structures en couronne [18]. L'accumulation des macrophages M1 a plusieurs origines : il y a une prolifération *in situ*, puis un recrutement de monocytes circulants et une rétention des macrophages au sein du tissu adipeux. La prolifération des macrophages est contrôlée par l'axe de signalisation IL4-STAT6 (pour *Signal transducer and activator of transcription 6*) [19], puis par CCL2/MCP1 (pour *chemokine ligand 2/monocyte chemoattractant protein 1*) [20]. Cette chimiokine est aussi impliquée dans le recrutement de monocytes circulants [21]. Enfin, les capacités migratoires des macrophages sont altérées par l'expression de la nétrine-1, qui promeut la rétention des macrophages, leur accumulation dans le tissu adipeux et l'insulino-résistance dans l'obésité. La nétrine-1 a des actions ubiquitaires et exerce, en particulier, un rôle important dans la régénération du tissu nerveux [22].

L'inflammation du tissu adipeux contribue à la mise en place de l'inflammation chronique de bas grade, caractérisée par une élévation systémique de molécules pro-inflammatoires et des lipides circulants, favorisant le dépôt ectopique de graisses dans les tissus cibles de l'insuline, comme le foie et le muscle. Les mécanismes décrits dans le tissu adipeux sont similaires dans le muscle, où il y a une infiltration et une accumulation de macrophages CD11c⁺, pro-inflammatoires. Ces macrophages sont principalement localisés dans le tissu adipeux inter- et péri-musculaire, où ils forment des structures en couronne, similaires à celles observées dans le tissu adipeux [23].

À l'instar des macrophages du tissu adipeux, les cellules de Küpffer, macrophages résidents du foie, contribuent au maintien de l'homéostasie et de l'intégrité de l'organe. Cependant, la glucolipotoxicité et l'inflammation systémique associées au DT2 favorisent l'activation de ces cellules et le recrutement de monocytes circulants. La stéatose hépatique, caractérisée par une accumulation excessive de triglycérides dans le foie dans un contexte d'insulino-résistance, en présence ou non d'un environnement inflammatoire, est une complication qui concerne plus de la moitié des patients DT2. L'importance de la polarisation pro-inflammatoires des cellules de Küpffer dans le développement de la stéatose hépatique a clairement été établie [24]. Cependant, des études transcriptomiques réalisées sur les macrophages du

foie de patients obèses révèlent l'absence de signature inflammatoire. Les macrophages contribuent à la sensibilité à l'insuline grâce à des facteurs non immunitaires [25]. Les études récentes de séquençage de cellule unique des macrophages du foie et du tissu adipeux ont mis en évidence différentes sous-populations, dont la contribution à l'inflammation métabolique est à déterminer [26]. Cibler l'inflammation et la polarisation pro-inflammatoire des macrophages semble intéressant d'un point de vue thérapeutique [27]. De nombreuses études ont mis en évidence les voies de signalisation et facteurs de transcription participant à la mise en place de programmes transcriptionnels spécifiques [28]. Par exemple, le facteur de transcription *Interferon regulatory factor* (Irf) 5 orchestre la polarisation pro-inflammatoire des macrophages du tissu adipeux et du foie. Outre l'activation de la transcription de facteurs pro-inflammatoires, Irf5 réprime l'expression de cytokines anti-inflammatoires. L'invalidation de ce facteur améliore la sensibilité à l'insuline de souris obèses [29,30] et limite le développement de complications hépatiques associées au DT2 [31]. En ce sens, le métabolisme cellulaire des macrophages, qui joue un rôle clé dans leur polarisation, représente une piste encore peu exploitée.

3. Adaptations métaboliques des macrophages

Les cellules ont un besoin constant d'énergie pour assurer leurs fonctions. L'ensemble des voies métaboliques permet aux cellules d'extraire cette énergie à partir, notamment, du glucose, des lipides et des acides aminés, pour produire les éléments essentiels (énergie chimique - ATP et coenzymes d'oxydo-réduction - et intermédiaires de biosynthèse) au fonctionnement de la cellule. La glycolyse est une voie cytosolique permettant la dégradation du glucose en ATP et pyruvate, qui entre dans la mitochondrie et est transformé en acétyl-coenzyme A (acétyl-CoA). Cet intermédiaire est au carrefour de plusieurs voies : il est un produit de l'oxydation des acides gras, et un substrat du cycle de Krebs. Le cycle de Krebs, associé à la respiration mitochondriale, participe à la production d'ATP via la phosphorylation oxydative. Ainsi, l'activation et la différenciation des macrophages nécessitent des besoins énergétiques spécifiques et, par conséquent, la régulation de voies métaboliques. Si les voies de signalisation et le contrôle transcriptionnel de la différenciation des macrophages sont très bien décrits, le métabolisme cellulaire des macrophages connaît un intérêt grandissant et joue un rôle clé dans le devenir et les fonctions effectrices de ces cellules [3] (*figure 2*). Historiquement, la classification des macrophages était basée sur le métabolisme de l'arginine dans les macrophages M2 [32]. La description des adaptations métaboliques des cellules immunitaires a initialement et principalement été menée dans des contextes *in vitro*. Cet axe de recherche est aujourd'hui en pleine expansion pour la compréhension de ces phénomènes dans des contextes *in vivo*, en tenant compte des spécificités des macrophages résidents et des microenvironnements associés.

- **L'augmentation de l'activité glycolytique**

L'augmentation de l'activité glycolytique, véritable marqueur de la différenciation pro-inflammatoire des macrophages, est décrite depuis plusieurs décennies [33], mais les mécanismes associés n'ont été identifiés que récemment. Ce métabolisme glycolytique favorise la fonction bactéricide et la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires. En effet, l'inhibition de cette voie métabolique par le 2-désoxyglucose (2-DG), un analogue non-métabolisable du glucose, limite la polarisation pro-inflammatoire des macrophages en réponse au LPS [34]. Le captage du glucose et la glycolyse sont amplifiés par l'augmentation de l'expression du transporteur du glucose GLUT1 [35]. Cette adaptation glycolytique est contrôlée, au niveau

transcriptionnel, par le facteur de transcription induit par l'hypoxie (HIF1 α) [36]. Ce facteur de transcription est stabilisé dans des conditions hypoxiques et favorise la mise en place d'un métabolisme anaérobie avec, notamment, l'augmentation de l'expression de gènes associés à la glycolyse, comme l'hexokinase et la pyruvate déshydrogénase (PDH) kinase. L'hexokinase permet la phosphorylation du glucose à son entrée dans la cellule, alors que la PDH kinase inhibe la pyruvate déshydrogénase qui catalyse la transformation du pyruvate en acétyl-CoA, favorisant sa conversion en lactate. Par ailleurs, l'IL10, une cytokine anti-inflammatoire, réprime la fonction glycolytique en inhibant l'adressage de GLUT1 à la membrane [37]. De plus, le glucose est aussi un substrat de la voie des pentoses phosphates qui est augmentée dans un contexte pro-inflammatoire. Cette voie participe à la formation de NADPH et à la synthèse de nucléotides [38].

Finalement, le pyruvate, produit final de la glycolyse, peut être converti en lactate ou bien entrer dans le cycle de Krebs grâce à la PDH, dans la mitochondrie, organe central du métabolisme oxydatif cellulaire.

- **Dans les macrophages pro-inflammatoires, la fonction mitochondriale est altérée**

En effet, le cycle de Krebs présente deux modifications, à savoir une accumulation de citrate et une accumulation de succinate. Cette accumulation de citrate, liée à une diminution de l'expression de l'isocitrate déshydrogénase, participe à la polarisation pro-inflammatoire à plusieurs niveaux. Tout d'abord, le citrate est nécessaire à la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), de monoxyde d'azote (NO), et des prostaglandines, et il est un substrat de la synthèse des acides gras. Il peut être transformé en acétyl-CoA, par l'ATP-citrate lyase (ACLY). L'inhibition de la synthèse d'acides gras dans les cellules myéloïdes protège du développement de l'insulino-résistance induite par des régimes gras dans des modèles murins. Plus généralement, le métabolisme lipidique joue un rôle prépondérant dans la polarisation et la fonction des macrophages, notamment pour la composition et la synthèse de la membrane plasmique [39]. Par ailleurs, l'accumulation de citrate a pour conséquence la diminution de cis-aconitate, un précurseur de l'itaconate. Ce métabolite a été identifié comme un médiateur anti-inflammatoire qui inhibe la succinate déshydrogénase (SDH), et ainsi la production de ROS et de cytokines pro-inflammatoires. De façon intéressante, une boucle de rétrocontrôle négatif est mise en place sur le long terme où la production d'itaconate atténue la réponse inflammatoire [40]. Parallèlement, la polarisation pro-inflammatoire des macrophages est caractérisée par une augmentation du captage de la glutamine. La glutamine est un acide aminé qui peut être converti en α -cétoglutarate, un intermédiaire du cycle de Krebs. Cette production accrue d' α -cétoglutarate participe ainsi à l'accumulation de succinate, qui favorise l'activité de la SDH et, par conséquent, la formation de ROS [41]. Par ailleurs, le succinate participe à la stabilisation du facteur de transcription HIF1 α en inhibant les prolyl-hydroxylases, enzymes qui assurent physiologiquement sa dégradation. HIF1 α favorise alors la transcription de gènes pro-inflammatoires comme l'IL1 β , et l'adaptation de la fonction glycolytique [16]. Finalement, les macrophages pro-inflammatoires sont caractérisés par un métabolisme glycolytique prépondérant et une diminution de l'activité mitochondriale. Dans un premier temps, on a montré que des traitements avec du LPS et IFN γ induisaient à la fois une augmentation de la glycolyse et une intensification de l'activité mitochondriale, avec une augmentation du pool d'acétyl-CoA. Ce métabolite participe à l'acétylation des histones, et donc indirectement à la transcription de

gènes pro-inflammatoires [42]. La diminution de l'activité mitochondriale ne se met en place que dans un second temps.

Contrairement aux macrophages M1, les macrophages anti-inflammatoires, dits M2, présentent une activité mitochondriale qui est intacte et amplifiée. On a montré que l'IL4, induisant une polarisation de type M2, active l'oxydation des acides gras et la biosynthèse des mitochondries, via le coactivateur *peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1β* (PGC1β) [43]. La principale voie métabolique pourvoyeuse d'énergie est l'oxydation des acides gras ; la glycolyse n'est pas requise pour répondre aux besoins énergétiques et au maintien du phénotype [44]. Par ailleurs, l'IL4 favorise l'activité de l'enzyme ACLY, augmentant ainsi le pool d'acétyl-CoA dans la cellule. L'acétyl-CoA sert de substrat à la mise en place de marques épigénétiques et favorise ainsi la transcription de certains gènes clés pour la polarisation M2 [45]. De plus, l'IL4 stimule l'expression de la *carbohydrate kinase-like protein* (CARKL), une kinase qui inhibe la voie des pentoses-phosphates [46]. De façon similaire aux macrophages M1, la glutamine est convertie en α -cétoglutarate. Cependant, dans un contexte de polarisation M2, l' α -cétoglutarate apparaît être un point clé des adaptations métaboliques. Ce métabolite sert de précurseur à la mise en place de marques épigénétiques associées à la polarisation de type M2, notamment pour l'oxydation des acides gras. À l'inverse du succinate, il peut déstabiliser HIF1 α et ainsi favoriser une polarisation M2 [47]. L'augmentation du captage de glutamine participe aussi à la formation d'uridine diphosphate N-acétylglucosamine (UDP-GlcNAc), un intermédiaire métabolique intervenant dans la glycosylation de molécules, essentielle pour leur expression, comme CD206 [48]. Cependant, la contribution des adaptations métaboliques des macrophages de type M2 à leurs fonctions dans l'homéostasie tissulaire n'est pas encore clairement définie. La synthèse lipidique, contrôlée par le récepteur nucléaire *liver X receptors* (LXR), est un élément clé de la polarisation M2, participant activement aux fonctions effectrices de ces macrophages [49]. En effet, la lipogenèse contrôlée par LXR est inhibée dans les macrophages M1, alors que LXR est impliqué dans la production de lipides anti-inflammatoires, contrôlée par la protéine *Sterol regulatory element-binding protein-1* (SREBP1). Ces facteurs de transcription sont impliqués dans la biosynthèse du cholestérol et des acides gras, ainsi que dans leur absorption [50].

4. Perspectives : adaptations métaboliques des macrophages du tissu adipeux

La majeure partie des phénomènes précédemment évoqués a été mise en lumière grâce à l'utilisation de modèle *ex vivo*, en réponse au LPS et IFN γ pour les macrophages M1 et l'IL4 pour les M2. On peut considérer que ces mécanismes s'appliquent à la majorité des cellules, comme les macrophages infiltrants, d'origine monocyttaire. Cependant, les macrophages résidents représentent une population hétérogène qui répond à une multitude de signaux et les adaptations métaboliques les concernant restent à élucider. En effet, au sein du microenvironnement tissulaire, l'accès aux nutriments est limité, certaines cellules peuvent évoluer dans des conditions hypoxiques et interagir avec d'autres cellules, immunitaires ou non. De façon intéressante, de premières études ont montré que dans un contexte obésogène, les macrophages du tissu adipeux présentent une hyperactivation métabolique, avec à la fois une augmentation de la glycolyse et une augmentation de la fonction mitochondriale. De façon intéressante, ces adaptations métaboliques sont spécifiques du tissu adipeux et ne sont pas retrouvées avec un modèle de macrophages infiltrants [51]. Par ailleurs, nous avons évoqué la présence de zones

d'hypoxie dans le tissu adipeux dans des contextes d'obésité et d'insulino-résistance, tout comme l'abondance d'acides gras libres ou de produits de la lipolyse. L'effet de l'ensemble de ces caractéristiques du microenvironnement tissulaire sur les adaptations métaboliques est à élucider. Par exemple, la glutaminolyse est diminuée dans le tissu adipeux de patients obèses par rapport à des sujets sains, tout comme la concentration plasmatique de glutamine, suggérant un potentiel rôle pour la glutamine dans la polarisation des macrophages du tissu adipeux [52].

Conclusion

Les macrophages du tissu adipeux jouent un double jeu : à la fois garants de l'intégrité physiologique du tissu adipeux, mais aussi responsables de son inflammation dans des contextes de stress métabolique. Déchiffrer les différents mécanismes moléculaires contribuant à l'inflammation métabolique semble être un facteur clé pour améliorer la compréhension de la pathogenèse de l'obésité et de ses complications comme le DT2. En ce sens, de nombreux travaux portent sur les mécanismes de polarisation des macrophages. La description des adaptations métaboliques des macrophages offre de nouvelles perspectives thérapeutiques pour moduler l'inflammation du tissu adipeux.

Les points essentiels

- La résistance à l'insuline est associée à un contexte inflammatoire.
- Le tissu adipeux, et notamment les cellules immunitaires tissulaires, sont au cœur de cette activité inflammatoire.
- Ces cellules immunitaires, et en particulier les macrophages, sont garantes de l'homéostasie et de l'intégrité du tissu adipeux en situation physiologique, mais aussi responsables de son inflammation.
- L'activation des macrophages est associée à des adaptations du métabolisme cellulaire.
- Les macrophages pro-inflammatoires utilisent principalement la fonction glycolytique, alors que les macrophages anti-inflammatoires utilisent le métabolisme oxydatif pour assurer leurs fonctions.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs remercient le soutien financier apporté à ce projet par l'*European Foundation for the Study of Diabetes* (EFSD) et l'Agence Nationale de la Recherche (ANR Glutadiab pour Nicolas Venteclaf ; MitoFLAME ANR-19-CE14-0005 pour Fawaz Alzaid).

Références

1. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259:87-91.
2. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112:1796-808.
3. O'Neill LA, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol* 2016; 16:553-65.
4. Mantovani A, Sica A, Sozzani S, et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol* 2004; 25:677-86.
5. Kane H, Lynch L. Innate immune control of adipose tissue homeostasis. *Trends Immunol* 2019; 40:857-72.
6. Kosteli A, Soguru E, Haemmerle G, et al. Weight loss and lipolysis promote a dynamic immune response in murine adipose tissue. *J Clin Invest* 2010; 120:3466-79.
7. Flaherty SE 3rd, Grijalva A, Xu X, et al. A lipase-independent pathway of lipid release and immune modulation by adipocytes. *Science* 2019; 363:989-93.
8. Aouadi M, Vangala P, Yawo JC, et al. Lipid storage by adipose tissue macrophages regulates systemic glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 307:E374-83.
9. Xu X, Grijalva A, Skowronski A, et al. Obesity activates a program of lysosomal-dependent lipid metabolism in adipose tissue macrophages independently of classic activation. *Cell Metab* 2013; 18:816-30.
10. Lee YH, Petkova AP, Granneman JG. Identification of an adipogenic niche for adipose tissue remodeling and restoration. *Cell Metab* 2013; 18:355-67.
11. Bourlier V, Zakaroff-Girard A, Miranville A, et al. Remodeling phenotype of human subcutaneous adipose tissue macrophages. *Circulation* 2008; 117:806-15.
12. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007; 117:175-84.
13. Ying W, Riopel M, Bandyopadhyay G, et al. Adipose tissue macrophage-derived exosomal miRNAs can modulate *in vivo* and *in vitro* insulin sensitivity. *Cell* 2017; 171:372-84.e12.
14. Orr JS, Kennedy A, Anderson-Baucum EK, et al. Obesity alters adipose tissue macrophage iron content and tissue iron distribution. *Diabetes* 2014; 63:421-32.
15. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116:3015-25.
16. Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature* 2013; 496:238-42.
17. Prieur X, Mok CY, Velagapudi VR, et al. Differential lipid partitioning between adipocytes and tissue macrophages modulates macrophage lipotoxicity and M2/M1 polarization in obese mice. *Diabetes* 2011; 60:797-809.
18. Hill DA, Lim HW, Kim YH, et al. Distinct macrophage populations direct inflammatory versus physiological changes in adipose tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115:E5096-E5105.
19. Zheng C, Yang Q, Cao J, et al. Local proliferation initiates macrophage accumulation in adipose tissue during obesity. *Cell Death Dis* 2016; 7:e2167.

20. Amano SU, Cohen JL, Vangala P, et al. Local proliferation of macrophages contributes to obesity-associated adipose tissue inflammation. *Cell Metab* 2014; 19:162-71.
21. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest* 2006; 116:1494-505.
22. Ramkhalawon B, Hennessy EJ, Ménager M, et al. Netrin-1 promotes adipose tissue macrophage retention and insulin resistance in obesity. *Nat Med* 2014; 20:377-84.
23. Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *J Clin Invest* 2017; 127:43-54.
24. Kazankov K, Jørgensen SM, Thomsen KL, et al. The role of macrophages in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16:145-59.
25. Morgantini C, Jager J, Li X, et al. Liver macrophages regulate systemic metabolism through non-inflammatory factors. *Nat Metab* 2019; 1:445-59.
26. Remmerie A, Martens L, Scott CL. Macrophage subsets in obesity, aligning the liver and adipose tissue. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11:259.
27. Donath MY. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13:465-76.
28. Drareni K, Gautier JF, Venteclef N, Alzaid F. Transcriptional control of macrophage polarisation in type 2 diabetes. *Semin Immunopathol* 2019; 41:515-29.
29. Dalmas E, Toubal A, Alzaid F, et al. Irf5 deficiency in macrophages promotes beneficial adipose tissue expansion and insulin sensitivity during obesity. *Nat Med* 2015; 21:610-8.
30. Dalmas É, Venteclef N. Les macrophages : nouveaux modulateurs de la répartition de la masse grasse au cours de l'obésité. *Med Sci (Paris)* 2015; 31:1080-2.
31. Alzaid F, Lagadec F, Albuquerque M, et al. IRF5 governs liver macrophage activation that promotes hepatic fibrosis in mice and humans. *JCI Insight* 2016; 1:e88689.
32. Munder M, Eichmann K, Modolell M. Alternative metabolic states in murine macrophages reflected by the nitric oxide synthase/arginase balance: competitive regulation by CD4+ T cells correlates with Th1/Th2 phenotype. *J Immunol* 1998; 160:5347-54.
33. Oren R, Farnham AE, Saito K, et al. Metabolic patterns in three types of phagocytizing cells. *J Cell Biol* 1963; 17:487-501.
34. Kellett DN. 2-Deoxyglucose and inflammation. *J Pharm Pharmacol* 1966; 18:199-200.
35. Freemerman AJ, Johnson AR, Sacks GN, et al. Metabolic reprogramming of macrophages: glucose transporter 1 (GLUT1)-mediated glucose metabolism drives a proinflammatory phenotype. *J Biol Chem* 2014; 289:7884-96.
36. Blouin CC, Pagé EL, Soucy GM, Richard DE. Hypoxic gene activation by lipopolysaccharide in macrophages: implication of hypoxia-inducible factor 1 α . *Blood* 2004; 103:1124-30.
37. Ip WK, Hoshi N, Shouval DS, et al. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science* 2017; 356:513-9.

38. Baardman J, Verberk SG, Prange KH, et al. A defective pentose phosphate pathway reduces inflammatory macrophage responses during hypercholesterolemia. *Cell Rep* 2018; 25:2044-52.e5.
39. Wei X, Song H, Yin L, et al. Fatty acid synthesis configures the plasma membrane for inflammation in diabetes. *Nature* 2016; 539:294-8.
40. Lampropoulou V, Sergushichev A, Bambouskova M, et al. Itaconate links inhibition of succinate dehydrogenase with macrophage metabolic remodeling and regulation of inflammation. *Cell Metab* 2016; 24:158-66.
41. Quinlan CL, Orr AL, Perevoshchikova IV, et al. Mitochondrial complex II can generate reactive oxygen species at high rates in both the forward and reverse reactions. *J Biol Chem* 2012; 287:27255-64.
42. Langston PK, Nambu A, Jung J, et al. Glycerol phosphate shuttle enzyme GPD2 regulates macrophage inflammatory responses. *Nat Immunol* 2019; 20:1186-95 [Erratum in: *Nat Immunol* 2019; 20:1555].
43. Vats D, Mukundan L, Odegaard JI, et al. Oxidative metabolism and PGC-1 β attenuate macrophage-mediated inflammation. *Cell Metab* 2006; 4:13-24.
44. Wang F, Zhang S, Vuckovic I, et al. Glycolytic stimulation is not a requirement for M2 macrophage differentiation. *Cell Metab* 2018; 28:463-75.e4.
45. Covarrubias AJ, Aksoylar HI, Yu J, et al. Akt-mTORC1 signaling regulates AclY to integrate metabolic input to control of macrophage activation. *Elife* 2016; 5:e11612.
46. Haschemi A, Kosma P, Gille L, et al. The sedoheptulose kinase CARKL directs macrophage polarization through control of glucose metabolism. *Cell Metab* 2012; 15:813-26.
47. Liu PS, Wang H, Li X, et al. α -ketoglutarate orchestrates macrophage activation through metabolic and epigenetic reprogramming. *Nat Immunol* 2017; 18:985-94.
48. Jha AK, Huang SC, Sergushichev A, et al. Network integration of parallel metabolic and transcriptional data reveals metabolic modules that regulate macrophage polarization. *Immunity* 2015; 42:419-30.
49. Schulman IG. Liver X receptors link lipid metabolism and inflammation. *FEBS Lett* 2017; 591:2978-91.
50. Oishi Y, Spann NJ, Link VM, et al. SREBP1 contributes to resolution of pro-inflammatory TLR4 signaling by reprogramming fatty acid metabolism. *Cell Metab* 2017; 25:412-27.
51. Boutens L, Hooiveld GJ, Dhingra S, et al. Unique metabolic activation of adipose tissue macrophages in obesity promotes inflammatory responses. *Diabetologia* 2018; 61:942-53.
52. Ren W, Xia Y, Chen S, et al. Glutamine metabolism in macrophages: A novel target for obesity/type 2 diabetes. *Adv Nutr* 2019; 10:321-30.

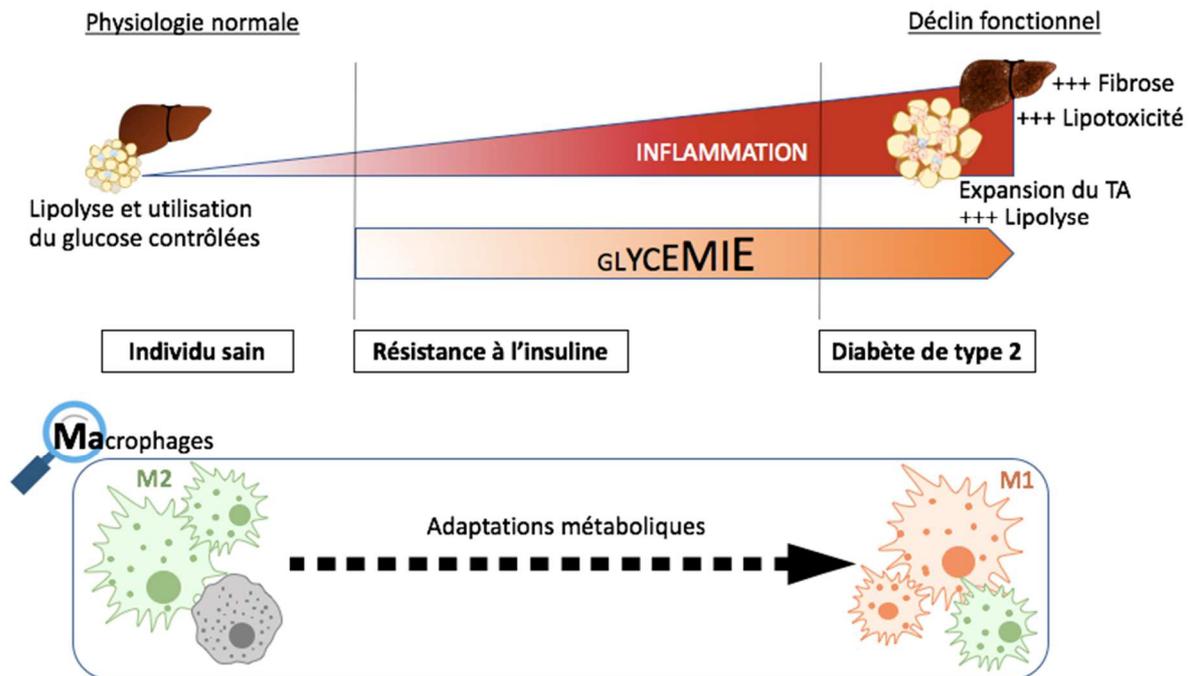


Figure 1. Inflammation et pathogénèse du diabète de type 2.

L'inflammation dans le tissu adipeux (TA) et plus généralement l'inflammation métabolique participent activement, tout comme la résistance à l'insuline, dans la perte de contrôle de la glycémie, jusqu'au stade de diabète de type 2. Ce déclin métabolique est caractérisé par une fibrose des tissus, une expansion du tissu adipeux, et une forte lipolyse qui contribue à l'environnement lipotoxique. Les macrophages contribuent à ce phénomène, avec leur accumulation au sein du tissu adipeux et leur polarisation vers un phénotype M1. Cette activation des macrophages est notamment médiée par des adaptations métaboliques.

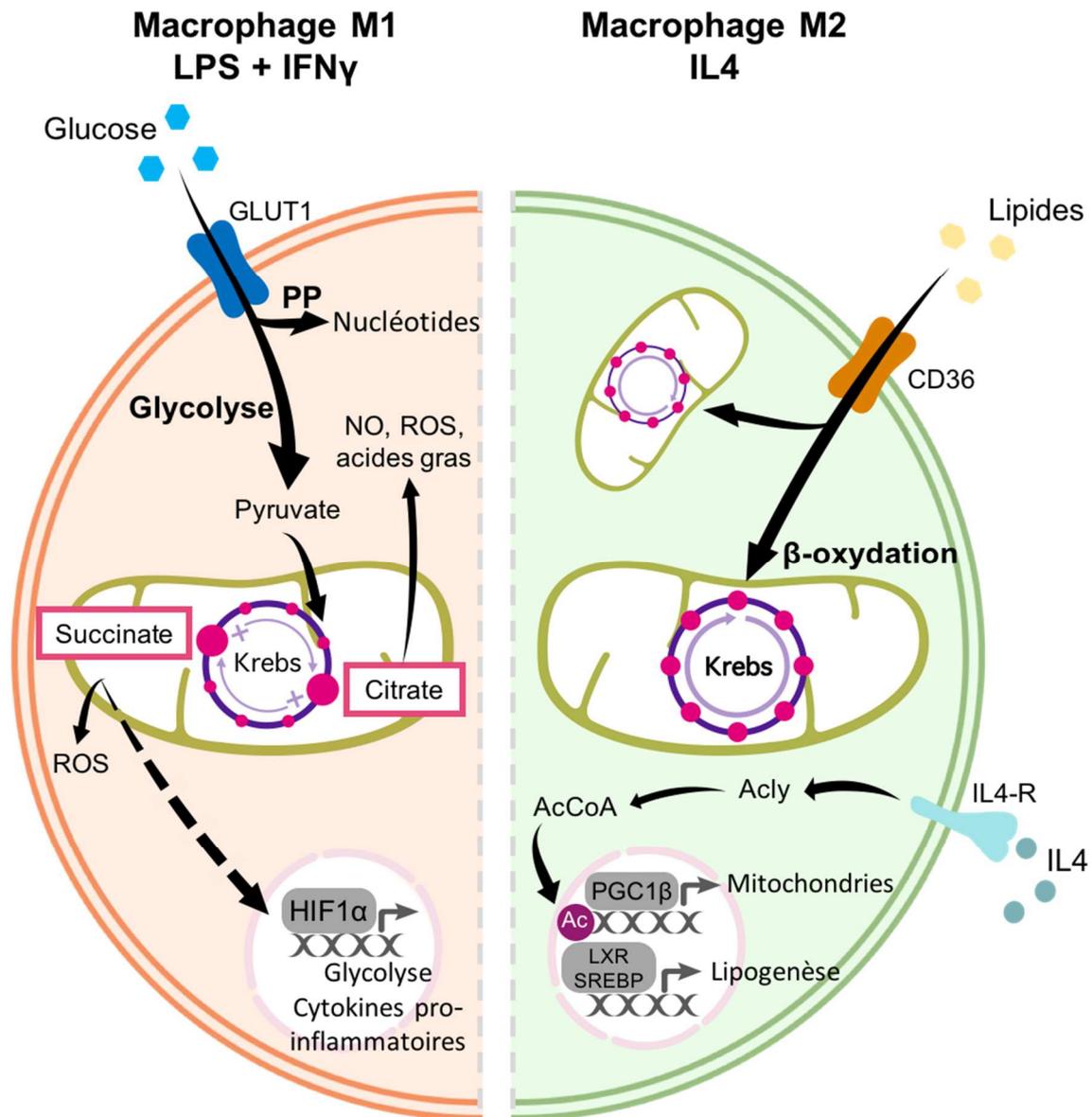


Figure 2. Adaptations métaboliques des macrophages M1 et M2.

Les macrophages M1, en réponse au lipopolysaccharide bactérien (LPS) et à l'interféron (IFN) γ , utilisent préférentiellement la glycolyse. La capture du glucose est augmentée grâce au transporteur GLUT1. La glycolyse sert de voie de départ pour la voie des pentoses phosphates (PP) dont les produits servent de précurseurs pour la synthèse nucléotidique. Par ailleurs, le cycle de Krebs est altéré. Il y a une accumulation de citrate, servant de précurseur pour la synthèse de monoxyde d'azote (NO), des espèces réactives de l'oxygène (*reactive oxygen*

species [ROS]) et d'acides gras ; et une accumulation de succinate qui participe à la formation de ROS et à la stabilisation du facteur de transcription *hypoxia-inducible factor-1 α* (HIF1 α). Ce facteur de transcription régule l'expression de cytokines pro-inflammatoires et de l'adaptation glycolytique. À l'inverse, les macrophages M2, en réponse à l'interleukine (IL)4, utilisent principalement les lipides comme substrat énergétique. Ils sont oxydés et contribuent à l'activité mitochondriale. Par ailleurs, l'IL4 favorise l'activité de l'enzyme ATP citrate lyase (Acl). L'augmentation du pool d'acétyl-coenzyme A (AcCoA) participe alors à la mise en place de marques épigénétiques (Ac) permettant l'expression de gènes clés pour la polarisation M2 des macrophages.

En pied de figure

IL4-R : récepteur de l'interleukine 4 ; PGC1 β : *peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 β* ; LXR : *liver X receptor* ; SREBP : facteurs de transcription *Sterol regulatory element-binding proteins*.