



HAL
open science

Effects of leptin and adiponectin on the cardiovascular system

Annelise Genoux, Jean-Philippe Bastard, Jacqueline Capeau, Rim Charchour, Christine Collet, Charlotte Cuerq, Diane Dufour-Rainfray, Soraya Fellahi, Jean Guibourdenche, Isabelle Jéru, et al.

► **To cite this version:**

Annelise Genoux, Jean-Philippe Bastard, Jacqueline Capeau, Rim Charchour, Christine Collet, et al.. Effects of leptin and adiponectin on the cardiovascular system. *Annales de Biologie Clinique*, 2020, 78 (3), pp.253-260. 10.1684/abc.2020.1548 . hal-03974994

HAL Id: hal-03974994

<https://hal.science/hal-03974994>

Submitted on 6 Feb 2023

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.

Effets de la leptine et de l'adiponectine sur le système cardiovasculaire

Effects of leptin and adiponectin on the cardiovascular system

Annelise Genoux¹

Jean-Philippe Bastard^{2,3,4}

Pour le groupe de travail

RIHN Adipokines^a

¹ Laboratoire de biochimie, Institut fédératif de biologie, Hôpital Purpan, CHU de Toulouse, Toulouse, France

² Sorbonne Université, Inserm UMR_S 938, Centre de recherche Saint-Antoine, Institut hospitalo-universitaire de cardio-métabolisme et nutrition (ICAN), Paris, France

³ Hôpital Tenon, AP-HP, Service de biochimie et hormonologie, UF Bio-marqueurs inflammatoires et métaboliques, Paris, France

⁴ Hôpitaux universitaires Henri Mondor, AP-HP, Département de biochimie-pharmacologie-biologie moléculaire-génétique médicale, Créteil, France

^a **Membres du groupe de travail RIHN Adipokines** : Jean-Philippe Bastard, Jacqueline Capeau, Rim Charchour, Christine Collet, Charlotte Cuerq, Diane Dufour-Rainfray, Soraya Fellahi, Annelise Genoux, Jean Guibourdenche, Isabelle Jéru, Jean-Marc Lacorte, Gilles Morineau, Camille Vatie, Corinne Vigouroux

Résumé. Une leptinémie élevée a été associée à une augmentation du risque cardiovasculaire. Cependant, des études épidémiologiques ne retrouvent pas cette association, suggérant des effets distincts de la leptine selon le contexte physiopathologique. Les études menées chez les souris déficientes en leptine ou en son récepteur sont également contradictoires. Elles montrent des effets protecteurs ou délétères selon le fond génétique de l'animal et des doses de leptine administrées, rendant l'interprétation des résultats délicate. Une adiponectinémie élevée est associée à un profil cardiovasculaire favorable. L'adiponectine a des effets athéroprotecteurs à tous les stades de développement de la plaque d'athérome. Cependant, ces mécanismes physiopathologiques ont été établis à partir de modèles cellulaires. De plus, les modèles murins utilisés ont un métabolisme des lipoprotéines différent de l'homme, ce qui complique l'extrapolation des résultats. Enfin, les études épidémiologiques montrent des résultats paradoxaux puisqu'une adiponectinémie élevée est associée à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire et toutes causes confondues. Ceci illustre le paradoxe des adipokines et montrent la complexité de leur utilisation comme biomarqueurs dans les pathologies cardiovasculaires. Une résistance à l'action de ces adipokines pourrait expliquer ces discordances.

Mots clés : *adiponectine, leptine, athérosclérose, cardiovasculaire*

Abstract. Elevated circulating leptin levels have been associated with an increased cardiovascular risk in humans. However, recent meta-analyses show that certain epidemiological studies did not find this association, suggesting distinct effects of leptin depending on the pathophysiological context. Studies performed in mice deficient in leptin or in leptin receptors are often contradictory, showing both protective and deleterious effects of leptin. These effects appear to vary depending on the genetic background of the animal and the doses of leptin administered, making interpretation of the results difficult. In humans, elevated adiponectinemia is associated with a favourable cardiovascular risk profile. Adiponectin exerts protective effects at all stages of development of atherosclerotic plaque. However, our knowledge of the pathophysiological mechanisms involved in these protective effects has been established from cellular models, which do not necessarily reproduce the pathology in all its complexity. In addition, mouse models have a very different lipoprotein metabolism from humans, which does not always allow extrapolation of results to humans. Finally, epidemiological studies evaluating adiponectin as a marker of cardiovascular risk show paradoxical results since a high serum adiponectin concentration has not been associated with a reduction in the number of cardiovascular events but with an increase of cardiovascular and all causes mortality in healthy subjects and coronary patients. These observations illustrate the paradox of adipokines actions and show the complexity to use these biomarkers in cardiovascular diseases. Resistance to the action of these adipokines is one of the hypotheses put forward to explain these discrepancies.

Key words: *adiponectin, leptin, atherosclerosis, cardiovascular*

Article reçu le 30 mars 2020,
accepté le 31 mars 2020

Correspondance : A. Genoux
<genoux.a@chu-toulouse.fr>

La leptine et l'adiponectine sont des hormones qui exercent des effets pléiotropes sur le système cardiovasculaire. Elles ont notamment des effets sur l'hypertrophie cardiaque, l'angiogenèse, la réponse vasoactive, la pression sanguine et l'athérosclérose. Nous décrivons tout au long de cet article les effets de ces deux adipokines sur le système cardiovasculaire. Produites en majeure partie par le tissu adipeux, ces adipokines sont également produites par d'autres cellules, notamment les cellules musculaires lisses et les cardiomyocytes pour la leptine. Les récepteurs de la leptine et de l'adiponectine sont présents sur les cardiomyocytes, les cellules musculaires lisses et les cellules endothéliales, ce qui fait de ces cellules des cibles potentielles de l'action de ces adipokines.

Leptine et athérosclérose

Des études réalisées *in vitro* sur cellules et *in vivo* chez l'animal montrent que la leptine est impliquée dans les différents mécanismes physiopathologiques de l'athérosclérose dont la dysfonction endothéliale, la réponse inflammatoire, le stress oxydant, la prolifération des cellules vasculaires, le contenu en lipides et la stabilité de la plaque, l'angiogenèse et l'agrégation des plaquettes. Cependant, selon les études, les effets de la leptine apparaissent comme étant délétères ou protecteurs en fonction du contexte et de la dose de leptine utilisée.

Leptine et hypertension

L'hypertension artérielle est un facteur de risque majeur d'athérosclérose. Chez l'homme, plusieurs études ont montré une association significative entre la concentration plasmatique en leptine et la pression artérielle chez des sujets normo- et hypertendus, notamment chez les sujets obèses. La leptine stimule le système nerveux sympathique (SNS) et induit une hypertension artérielle lorsqu'elle est administrée de façon chronique chez l'animal. Une administration aiguë de leptine n'induit pas d'hypertension car l'effet sur le SNS est compensé par une augmentation de la production de NO (monoxyde d'azote) par activation de la eNOS (NO synthase endothéliale) dans ces conditions. La leptine induit également l'expression et l'activité de l'endothéline-1 (ET-1), puissant vasoconstricteur, par les cellules endothéliales *in vitro* et *in vivo*, à l'origine d'une vasoconstriction favorisant l'hypertension. L'hypertension induite par l'hyperleptinémie a également été associée à une activation du système rénine-angiotensine [1].

Leptine et profil lipidique

La leptine stimule la sécrétion de lipoprotéine lipase (LPL) par les macrophages humains et murins en culture. Cette

LPL dérivée des macrophages est pro-athérogène. En effet, elle favorise l'accumulation des lipoprotéines dans l'espace sous-endothélial et accroît l'accumulation d'esters de cholestérol dans les cellules spumeuses dans des situations d'hyperglycémie en stimulant l'acylCoA: cholestérol acyltransférase (ACAT) et en inhibant la cholestérol estérase. Plusieurs études ont montré une relation inverse entre leptine et HDL-C et/ou apolipoprotéine A1 (APO A1) chez l'homme. Chez la souris, la leptine ralentit l'élimination du cholestérol en excès des tissus périphériques en stimulant l'élimination hépatique du HDL-C en induisant l'expression des récepteurs SR-B1 (*scavenger receptor type B*) [1]. Des études réalisées chez l'homme ont montré une association entre les concentrations plasmatiques de leptine et de LDL oxydées. Les LDL oxydées, provenant de la lipoperoxydation, exercent des effets délétères à plusieurs étapes de la formation des plaques d'athérome. Il a également été proposé que la leptine puisse induire un défaut de l'activité de la paraoxonase 1 (PON1) chez l'homme. La paraoxonase 1 est une protéine associée aux particules HDL et joue un rôle antioxydant majeur en s'opposant à l'oxydation des particules LDL [2]. Une étude réalisée sur des hépatocytes en culture montre que la leptine stimule la dégradation du LDL récepteur (LDL-R) et inhibe par conséquent l'épuration du LDL-C. Plus précisément, la leptine active la voie p38 MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) par phosphorylation, ce qui induit l'expression du facteur de transcription HNF1 α (*hepatocyte nuclear factor 1 alpha*) qui va stimuler l'expression de PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin-kexin type 9*) par un mécanisme transcriptionnel. La leptine induit donc ainsi la dégradation du LDL-R. Elle s'oppose également à l'induction d'expression du LDL-R par les statines. Les études réalisées chez la souris montrent des résultats différents en fonction du sexe et de la présence ou non d'une lipodystrophie [3].

Leptine, stress oxydant et fonction endothéliale

La leptine induit le stress oxydant dans les cellules endothéliales humaines et favorise la production de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) à l'origine d'une activation de JNK (*c-jun N-terminal kinase*), une augmentation de l'activité de deux facteurs de transcription pro-inflammatoires AP-1 (*activator protein 1*) et NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*) ainsi qu'une augmentation de l'expression de MCP-1 (*chemoattractant protein-1*). La leptine induit également la production d'espèces réactives de l'oxygène en stimulant l'oxydation mitochondriale des acides gras. Les anions superoxydes formés réagissent avec le NO pour former des ions peroxydites et diminuent sa disponibilité et son effet vasodilatateur. La leptine pourrait stimuler la production de NO par la iNOS (NO synthase inductible) et altérer la fonction endothéliale en induisant un stress oxydant.

Ces effets induits par la leptine sur la fonction endothéliale sont controversés et semblent dépendre du modèle utilisé. Chez l'homme, la concentration plasmatique en leptine est corrélée aux concentrations plasmatiques en sTM (*soluble thrombomodulin*), sVCAM-1 (*soluble vascular cell adhesion molecule-1*) et sICAM-1 (*soluble intracellular adhesion molecule-1*), des biomarqueurs de l'activation et de la dysfonction endothéliale. *In vivo*, la leptine favorise la production d'isoprostanes (biomarqueurs du stress oxydant) et de produits de la peroxydation lipidiques tels que le malondialdéhyde (MDA), le 4-hydroxyalkenal (4-HNE) et les hydroperoxydes lipidiques. Elle induit également un stress oxydant en activant la NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit) oxydase et la production d'anions superoxydes [2].

Leptine et inflammation

La leptine stimule l'activation des monocytes/macrophages humains *in vitro* et chez l'animal en induisant la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF (*tumor necrosis factor*) α , IL (*interleukin*)-6, IL-12, IL-18). Elle favorise également un profil pro-inflammatoire Th1 des lymphocytes T plutôt qu'un profil anti-inflammatoire Th2. Chez l'homme, une augmentation de la leptine a été associée à une augmentation de la CRP (*C reactive protein*), protéine de l'inflammation directement impliquée dans les mécanismes physiopathologiques de l'athérosclérose, dont la production hépatique est régulée par les cytokines pro-inflammatoires. La leptine participe à l'entretien de l'inflammation localement au niveau des plaques d'athérome en favorisant le recrutement de monocytes dans l'espace sous-endothélial et donc la formation des cellules spumeuses [4].

Leptine et prolifération des cellules vasculaires

La leptine stimule la prolifération des cellules vasculaires. Des études réalisées *in vitro* et *in vivo* ont montré que la leptine favorise l'épaississement de l'intima et le remodelage de la matrice extracellulaire en stimulant la prolifération et l'hypertrophie des cellules musculaires lisses (CML) et en modulant l'expression de métalloprotéinases (MMP) telles que MMP-2, mécanisme impliqué dans la migration des CML dans l'intima et dans la rupture de la plaque. La leptine stimule également la prolifération des cellules vasculaires en stimulant la synthèse d'ET-1 et d'angiotensinogène [2]. La leptine stimule également l'angiogenèse qui joue un rôle important dans l'évolution des plaques d'athérome. La leptine stimule la prolifération et la migration des cellules endothéliales en activant l'expression du VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et en induisant une réorganisation du cytosquelette d'actine. La leptine stimule également la prolifération et la migration des CML en activant Akt

(*serine/threonine protein kinase B*), ERK1/2 (*extracellular signal-regulated kinases*) et en induisant une réorganisation du cytosquelette d'actine [4, 5].

Leptine et thrombose

Des études menées chez la souris ont montré que la leptine favorise la formation de thrombus en activant l'agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate (ADP). La leptine stimule la phospholipase C et active donc la formation de diacylglycérol (DAG) et d'inositol triphosphate (IP3) qui activent respectivement la protéine kinase C (PKC) et la libération de Ca^{2+} . De plus, la leptine stimule l'expression du TF (*tissue factor*) qui favorise la formation de thrombi intra-coronaires [4]. Chez l'homme, la leptine favorise les complications thrombotiques chez les sujets obèses. Une étude a toutefois montré que la leptine active l'agrégation des plaquettes chez 40 % des sujets seulement, les 60 % « non répondeurs » présentent une faible expression du récepteur à la leptine sur leurs plaquettes [2].

Adiponectine et athérosclérose

Comme le montrent les études réalisées *in vitro* sur cellules et *in vivo* chez l'animal, l'adiponectine améliore la fonction vasculaire et prévient le développement de l'athérosclérose en exerçant des effets protecteurs anti-inflammatoires et anti-oxydants, sur le métabolisme des lipoprotéines et directement sur les cellules endothéliales. Des expériences menées sur des souris susceptibles à l'athérosclérose (APOE KO) ont montré que l'adiponectine inhibe la formation des lésions d'athérosclérose et favorise la ré-endothélialisation après une blessure vasculaire. Chez l'homme, une diminution de la concentration en adiponectine circulante est associée à un profil de risque cardiovasculaire péjoratif, en particulier chez les patients obèses, diabétiques ou présentant un syndrome métabolique. Des concentrations abaissées en adiponectine ont également été associées à un épaississement de l'intima-média carotidienne. C'est pourquoi, l'adiponectine a été largement étudiée comme biomarqueur en clinique et comme cible thérapeutique dans les maladies cardiovasculaires [6].

Adiponectine et profil lipidique

L'adiponectine a été corrélée à plusieurs paramètres biologiques du métabolisme des lipoprotéines, principalement le HDL-C et les triglycérides (TG). La concentration sérique en adiponectine, en particulier l'adiponectine de haut poids moléculaire considérée comme étant la forme la plus active, est positivement corrélée au HDL-C. L'adiponectine favorise la formation des particules HDL par plusieurs mécanismes. Elle stimule la production hépatique d'APO

A1, l'apolipoprotéine majoritaire des HDL, et elle favorise l'efflux de cholestérol des macrophages et le transport retour du cholestérol en stimulant l'expression d'ABCA1 (*ATP-binding cassette A1*) dans les tissus périphériques via un mécanisme transcriptionnel impliquant LXR α (*liver X receptor*) et PPAR- α (*peroxisome proliferator-activated receptor α*) [7]. L'adiponectine induit également une augmentation du HDL-C en activant la LPL et en inhibant l'activité de la lipase hépatique (LH). De nombreuses études ont montré une association négative entre les concentrations sériques en adiponectine et en TG. La concentration sérique en adiponectine de haut poids moléculaire est inversement corrélée à la quantité de VLDL (*very low density lipoprotein*), lipoprotéines riches en TG. En effet, l'adiponectine favorise l'insulino-sensibilité, inhibant ainsi l'expression et l'activité de la lipase hormono-sensible et réduisant la libération d'acides gras libres par le tissu adipeux et par voie de conséquences la synthèse de TG et de VLDL par le foie. Une moindre production de TG est également à l'origine d'une diminution de production de lipoprotéines de densité intermédiaire et de LDL (lipoprotéines athérogènes). D'autre part, l'adiponectine stimule l'expression et l'activité de la LPL dans le muscle squelettique et le tissu adipeux, tout en inhibant par un mécanisme transcriptionnel l'expression hépatique de son inhibiteur l'apolipoprotéine C3 (APO C3), favorisant ainsi le catabolisme des VLDL. L'adiponectine exerce également des effets protecteurs antioxydants, limitant ainsi l'oxydation des LDL. Dans l'espace sous-endothélial, les LDL oxydées sont captées par les macrophages qui expriment à leur surface des récepteurs scavengers de classe A (SR-A) pour former les cellules spumeuses qui sont à l'origine de l'initiation de la lésion d'athérosclérose. Or, l'adiponectine, en réduisant l'expression des récepteurs SR-A, freine la formation des cellules spumeuses gorgées d'esters de cholestérol, ce qui ralentit la formation des lésions d'athérosclérose [8].

Adiponectine et fonction endothéliale

L'adiponectine exerce différents effets protecteurs vis-à-vis de l'endothélium vasculaire contribuant à prévenir le développement de l'athérosclérose. L'adiponectine stimule la vasorelaxation dépendante de l'endothélium en induisant l'expression de la eNOS et la production de NO. L'adiponectine inhibe l'apoptose et stimule la différenciation et la migration des cellules endothéliales par un mécanisme impliquant la voie de signalisation AMPK (*AMP activated protein kinase*) -eNOS. L'adiponectine favorise également la réponse angiogénique en induisant l'expression de la cyclooxygénase-2 (COX-2) stimulant ainsi la différenciation, la migration et la survie des cellules endothéliales. L'adiponectine inhibe l'activation des cellules endothéliales et exerce des effets anti-inflammatoires

via une voie de signalisation AMP cyclique (AMPC) - protéine kinase A (PKA) dépendante en inhibant l'activité NF- κ B. L'adiponectine inhibe ainsi l'expression de protéines de l'inflammation comme la CRP ou de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α l'IL-6 ou l'IL-8. L'adiponectine réduit l'expression par les cellules endothéliales des molécules d'adhésion aux monocytes telles que ICAM-1, VCAM-1 et E-selectine, ce qui limite le recrutement des monocytes dans l'espace sous-endothélial, monocytes qui sont ensuite transformés en macrophages puis en cellules spumeuses.

Adiponectine et macrophages

L'adiponectine réduit la formation des cellules spumeuses en inhibant le recrutement des monocytes dans l'espace sous-endothélial et en limitant la capture des LDL oxydés par les macrophages. L'adiponectine module également le phénotype des macrophages qui jouent un rôle central dans l'inflammation chronique qui accompagne l'athérosclérose. L'adiponectine favorise un phénotype M2 plutôt qu'un phénotype M1 impliqué dans la réponse inflammatoire avec en particulier une réduction de la production d'IL-6, de TNF α et de MCP-1. Dans les macrophages, l'adiponectine inhibe l'expression de molécules chimio-attractantes pour les lymphocytes T réduisant ainsi l'infiltration des lymphocytes CD4+ au sein des lésions d'athérosclérose. L'adiponectine inhibe également la production de métalloprotéases par les macrophages ce qui favorise une meilleure stabilité des plaques d'athérome [9].

Adiponectine et phénotype des cellules musculaires lisses (CML)

Au cours de l'athérosclérose et de la resténose, les cellules musculaires lisses passent d'un phénotype contractile différencié à un phénotype activé synthétique et prolifératif contribuant à l'hyperplasie de l'intima. Lors de ce changement phénotypique, les CML vont produire moins de protéines contractiles et plus de protéines de la matrice extracellulaire. L'adiponectine favorise la différenciation des CML en activant l'AMPK. L'adiponectine inhibe la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses en se liant directement au PDGF (*platelet-derived growth factor*) ou en inhibant le signal ERK. L'adiponectine participe ainsi au remodelage vasculaire et protège de l'hyperplasie intimale après angioplastie et de la resténose après pose d'un « stent » [9].

Leptine et dysfonction cardiaque

L'obésité est souvent associée à une hypertrophie cardiaque et une dysfonction ventriculaire. Plusieurs mécanismes

physiopathologiques sont impliqués. Comme l'obésité est associée à une augmentation de la concentration plasmatique en leptine et à une résistance à la leptine, le rôle de la leptine dans la dysfonction cardiaque associée à l'obésité a été largement étudiée. La leptine est synthétisée par différents tissus dont le cœur et les récepteurs à la leptine sont exprimés à la surface des cardiomyocytes, ce qui suggère un effet direct de la leptine sur la fonction cardiaque.

Leptine, métabolisme cardiaque et lipotoxicité

La leptine module le métabolisme myocardique par des effets centraux et périphériques. Au niveau central, des expériences réalisées chez la souris et le rat ont montré que la leptine stimule l'utilisation et l'oxydation du glucose dans les cardiomyocytes par des mécanismes impliquant respectivement l'activation du SNS et des récepteurs α -adrénergiques et la phosphorylation des kinases JAK2 (*janus kinase 2*) et Akt et la stimulation de l'activité pyruvate déshydrogénase. Au niveau périphérique, des expériences réalisées sur cœurs isolés de rats et sur des cardiomyocytes de rat et de souris en culture ont montré que la leptine stimule l'utilisation et l'oxydation des acides gras par des mécanismes impliquant l'activation de PPAR α et la voie de signalisation STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*) - NO - p38 MAPK. Dans des conditions physiologiques, le cœur utilise majoritairement les acides gras comme substrat énergétique (environ 70 %), mais d'autres substrats énergétiques peuvent être utilisés lorsqu'ils sont présents en quantité abondante ; on parle de flexibilité métabolique du cœur. Cette capacité du cœur à utiliser différents substrats est altérée au cours du diabète et de l'obésité ; on parle alors d'inflexibilité métabolique avec une utilisation diminuée du glucose et une augmentation de l'utilisation et de l'oxydation des acides gras. Les études réalisées avec des animaux (souris et rats) déficients ou résistants à la leptine ont suggéré qu'un défaut de signalisation de la leptine induit cette inflexibilité métabolique en favorisant l'utilisation des acides gras. Par une action centrale, la leptine s'oppose à ce mécanisme délétère en restaurant l'utilisation du glucose. L'insuffisance cardiaque sévère s'accompagne également de modifications de l'équilibre entre oxydation du glucose et oxydation des acides gras et la leptine semble être impliquée dans cette adaptation métabolique du cœur. Ces observations montrent que l'impact de la leptine sur le métabolisme cardiaque est complexe avec des effets centraux et périphériques qui semblent être modifiés dans des conditions pathologiques. Dans l'obésité, on retrouve une accumulation d'acides gras dans les organes dont le cœur qui peut être à l'origine de la production de composés lipidiques toxiques tels que les céramides et le diacylglycérol (DAG) qui vont contribuer à la dysfonction cardiaque observée dans l'obésité ; on parle

alors de lipotoxicité. Des études menées sur des souris et des rats déficients en leptine ont montré que la leptine protège ces animaux de l'accumulation cardiaque de TG et par voie de conséquence de la cardiomyopathie et de la dysfonction diastolique associée. Ces études suggèrent un effet protecteur de la leptine vis-à-vis de la lipotoxicité cardiaque. Cependant, ces résultats sont controversés car des études réalisées sur des cardiomyocytes de souris en culture montrent que la leptine induit une accumulation de lipides intracellulaire, suggérant plutôt un effet délétère de la leptine [10-12].

Leptine et hypertrophie cardiaque

L'hypertrophie cardiaque, considérée initialement comme un mécanisme adaptatif en réponse à une surcharge hémodynamique, peut conduire à la dysfonction et à l'insuffisance cardiaque. L'hypertrophie cardiaque est fréquemment retrouvée au cours de l'obésité. Des études épidémiologiques ont montré une corrélation positive entre concentration plasmatique en leptine et hypertrophie ventriculaire gauche. Cependant, le rôle causal de la leptine est controversé car ces études ont été réalisées chez des sujets obèses chez qui l'hypertrophie cardiaque peut être induite également par l'hypertension artérielle, l'activation du système rénine - angiotensine - aldostérone, l'activation du SNS et l'insulinorésistance. Des études réalisées *in vitro* sur des cardiomyocytes de rats et humains en culture ont montré que la leptine exerce un effet pro-hypertrophique et induit l'activité de MMP-2 et l'expression des collagènes III et IV, ce qui suggère des effets délétères de la leptine sur le remodelage et l'hypertrophie cardiaque. Les études réalisées *in vivo* sur les souris *ob/ob* qui ont une mutation du gène de la leptine et *db/db* qui ont une mutation du gène de la forme longue du récepteur de la leptine, ont montré que l'administration de leptine chez ces souris normotensives diminue la masse et l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche indépendamment de la perte de poids, suggérant un effet anti-hypertrophique de la leptine. Les études réalisées *in vitro* sur cellules en culture et *in vivo* chez les souris reflètent un effet « aigu » de la leptine qui pourrait être différent d'un effet « chronique » puisque la leptine active le SNS favorisant l'hypertension artérielle, augmente le rythme cardiaque et contribue à la dysfonction endothéliale et à la rigidité vasculaire, mécanismes qui peuvent contribuer à l'hypertrophie cardiaque [5, 11, 12].

Leptine et fibrose

Le remodelage cardiaque pathologique fréquemment observé dans l'hypertension artérielle et la cardiomyopathie de l'obèse comprend plusieurs atteintes dont l'hypertrophie cardiaque et la fibrose. Les fibroblastes cardiaques régulent finement la dynamique de la matrice extracellulaire par

un équilibre entre les différentes isoformes de MMP qui dégradent les fibres de collagène et les inhibiteurs tissulaires de métalloprotéinases (TIMP). Des altérations de la composition et de la structure de la matrice extracellulaire favorisent une dysfonction cardiaque. Des expériences menées chez le rat ont montré que la leptine endogène contribue au remodelage de la matrice extracellulaire après un infarctus en induisant l'expression de la fibronectine et des collagènes de types I et III. La leptine est également capable d'augmenter l'activité de MMP-2 dans des myofibroblastes cardiaques de rats en culture en augmentant l'expression de MT1-MMP (isoforme de MMP liée à la membrane activatrice de MMP-2). La leptine favorise la migration de MT1-MMP à la surface cellulaire en modulant la réorganisation du cytosquelette d'actine et en augmentant la formation des fibres de stress. Dans des cardiomyocytes ventriculaires humains en culture, la leptine altère le profil des collagènes en induisant l'expression des procollagènes de type II et IV et en inhibant celle du procollagène de type I. La leptine modifie aussi le ratio MMP/TIMP-1 dans des cardiomyocytes de souris. Ces données suggèrent un rôle profibrotique de la leptine dans le cœur en modifiant la dynamique de la matrice extracellulaire [13].

Leptine et apoptose

Les altérations du métabolisme cardiaque associées à l'obésité peuvent conduire à l'accumulation de produits tels que TG, DAG et céramides à l'origine d'une dysfonction et/ou de la mort des myocytes. L'apoptose des myocytes peut participer à l'insuffisance cardiaque. La leptine exerce des effets anti-apoptotiques, notamment en inhibant l'activation des caspases par les céramides. Des études menées sur des souris *ob/ob* et *db/db* ont montré que la leptine diminue l'apoptose en réduisant l'accumulation de lipides dans le tissu cardiaque. La leptine stimule la production de deux médiateurs anti-apoptotiques bcl-2 et la survivine en activant la voie de signalisation STAT3. Ces résultats montrent que la leptine joue un rôle dans la cardio-protection. D'autres études suggèrent que la leptine protège les cardiomyocytes de l'apoptose en augmentant les défenses anti-oxydantes, ce qui reste à confirmer car la leptine est aussi décrite comme étant capable d'augmenter la production des espèces réactives de l'oxygène [13].

Adiponectine et dysfonction cardiaque

L'adiponectine exerce de nombreux effets cardioprotecteurs en prévenant notamment le remodelage myocardique hypertrophique, la fibrose et les lésions induites par l'ischémie, mécanismes pathologiques conduisant à l'insuffisance cardiaque. Plusieurs études cliniques ont

rapporté une corrélation négative entre la concentration plasmatique en adiponectine et différents mécanismes pathologiques impliqués dans l'insuffisance cardiaque. C'est pourquoi, il a été suggéré que l'adiponectine pourrait contribuer à la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque. Les effets bénéfiques de l'adiponectine ont été attribués aux propriétés anti-inflammatoires, anti-oxydantes et anti-apoptotiques de l'adiponectine circulante provenant du tissu adipeux et également de l'adiponectine produite directement par les cardiomyocytes sous sa forme la plus active (multimérique) qui agit *via* des effets paracrines et autocrines. L'adiponectine exerce ses effets protecteurs en interagissant avec les récepteurs AdipoR1, AdipoR2 et la T-cadhérine, récepteur fortement exprimé dans le cœur qui lie l'adiponectine de haut poids moléculaire. Du fait de ces effets cardioprotecteurs largement décrits dans la littérature, l'adiponectine a été proposée comme biomarqueur et comme cible thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque du sujet obèse et hypertendu [14, 15].

Adiponectine et lésions myocardiques post ischémie-reperfusion

Des expériences d'ischémie-reperfusion réalisées chez la souris ont montré que l'adiponectine réduit l'apoptose des cellules myocardiques, l'inflammation (notamment l'expression du TNF- α) et la taille de l'infarctus. Des études réalisées sur des modèles cellulaires ont également montré que l'adiponectine inhibe l'apoptose de myocytes et de fibroblastes exposés à un stress de type ischémie-reperfusion. Les études animales et *in vitro* ont démontré que l'adiponectine protège le cœur des lésions d'ischémie-reperfusion en régulant deux voies de signalisation indépendantes, en activant la voie AMPK-dépendante favorisant la survie des cardiomyocytes (effet anti-apoptotique), et en activant la cyclooxygénase-2 (COX-2) ce qui induit la synthèse de prostaglandine E₂ et l'inhibition de la production de TNF α induite par le lipopolysaccharide (LPS) (effet anti-inflammatoire) [14]. L'adiponectine protège également des lésions d'ischémie-reperfusion en inhibant le stress oxydant et le stress nitrosatif. Des expériences réalisées sur cœurs isolés de rats ont montré que l'adiponectine réduit la dysfonction contractile et la taille de l'infarctus post-ischémie en activant la voie AMPK-Akt-eNOS. L'adiponectine régule de façon différentielle la production de NO par la eNOS et la iNOS, elle stimule eNOS et inhibe iNOS, ce qui lui confère un double rôle protecteur. Le NO produit par la eNOS favorise la vasodilatation, réduit l'agrégation plaquettaire et la production d'espèces réactives de l'oxygène et exerce des effets anti-inflammatoires, alors que la production de NO par la iNOS favorise le stress nitrosatif et

la formation de peroxy-nitrite. L'adiponectine inhibe également la NADPH oxydase responsable de la formation de radicaux superoxydes [16, 17].

Adiponectine et hypertrophie cardiaque

L'hypertrophie cardiaque, considérée initialement comme un mécanisme adaptatif en réponse à un stress tel que l'hypertension, conduit à la dysfonction cardiaque et à l'insuffisance cardiaque. Des études réalisées chez la souris et chez l'homme ont montré que des concentrations abaissées en adiponectine sont associées à l'hypertension artérielle et à une augmentation de la masse ventriculaire gauche. L'inhibition de l'hypertrophie des cardiomyocytes par l'adiponectine est transmise par deux voies distinctes, l'activation par phosphorylation de l'AMPK et l'inhibition de la phosphorylation de ERK elle-même induite par les récepteurs α -adrénergiques, l'angiotensine II et l'endothéline-1. En réduisant le stress oxydant, l'adiponectine inhibe également l'hypertrophie des cardiomyocytes induite par l'accumulation des espèces réactives de l'oxygène [16, 18].

Adiponectine et fibrose

Le remodelage cardiaque pathologique fréquemment observé dans l'hypertension artérielle comprend plusieurs atteintes dont l'hypertrophie cardiaque et la fibrose. Les fibroblastes cardiaques régulent finement la dynamique de la matrice extracellulaire par un équilibre entre les différentes isoformes de MMP qui dégradent les fibres de collagène et les TIMP. Des altérations de la composition et de la structure de la matrice extracellulaire favorisent une dysfonction cardiaque. Des expériences menées chez la souris ont montré que l'adiponectine réduit la fibrose induite par l'angiotensine II *via* un mécanisme AMPK dépendant. L'adiponectine module l'expression et l'activité des principales isoformes de MMP, notamment MMP-2 et MMP-9, avec un effet protecteur en réponse à une lésion cardiaque [15, 16].

Conclusion

Chez l'homme, des concentrations élevées en leptine circulante ont été associées à une augmentation du risque vasculaire. Plus particulièrement, une leptinémie augmentée est associée à une hypertension artérielle, une diminution de la distensibilité artérielle, une augmentation de l'épaisseur intima-média des artères carotidiennes et une augmentation de la calcification des artères coronaires, à un risque accru d'infarctus du myocarde, de resténose, d'accident vasculaire cérébral et d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Une leptine augmentée a aussi

été associée à une augmentation de la mortalité totale et cardiovasculaire chez des patients présentant une maladie cardiovasculaire [19]. Cependant, des méta-analyses récentes montrent que certaines études épidémiologiques ne retrouvent pas ces associations, ce qui suggère des effets distincts, de la leptine, en fonction du contexte physiopathologique et la présence probable de facteurs confondants. La notion de résistance à la leptine, retrouvée chez le sujet obèse, doit également être prise en compte dans l'interprétation de ces observations [20]. Les études menées chez l'animal, le plus souvent chez les souris *ob/ob* déficientes en leptine et *db/db* déficientes en récepteurs de la leptine, sont souvent contradictoires, montrant à la fois des effets protecteurs et délétères de la leptine. Une étude montre même que la leptine diminue la formation de plaques d'athérome chez des souris en améliorant leur métabolisme et en induisant la production d'adiponectine [21]. Les effets de la leptine chez l'animal semblent varier en fonction du fond génétique de l'animal et des doses de leptine administrées, rendant l'interprétation des résultats délicate. La leptine exerce également de nombreux effets directs sur la fonction cardiaque qui peuvent être délétères notamment sur la pression artérielle, le rythme cardiaque, le remodelage cardiaque et probablement l'hypertrophie cardiaque ou au contraire plutôt cardioprotecteurs tels que l'inhibition de la lipotoxicité et de l'apoptose des cardiomyocytes. Ces observations illustrent le paradoxe des adipokines et montrent la complexité de l'utilisation de la leptine comme biomarqueur dans les pathologies vasculaires [22].

L'adiponectine exerce des effets athéroprotecteurs à tous les stades de développement de la plaque d'athérome. Cependant, nos connaissances des mécanismes physiopathologiques impliqués dans les effets protecteurs de l'adiponectine ont été établies à partir de modèles cellulaires qui ne reproduisent pas la pathologie dans toute sa complexité, et de modèles murins avec un métabolisme des lipoprotéines très différent de l'homme, ce qui ne permet pas toujours une extrapolation directe des résultats. Chez l'homme, une adiponectinémie élevée est associée à un profil de risque cardiovasculaire favorable. Cependant, les études épidémiologiques évaluant l'adiponectine comme un marqueur du risque cardiovasculaire montrent des résultats paradoxaux puisqu'une concentration sérique élevée en adiponectine n'a pas été associée à une réduction du nombre d'évènements cardiovasculaires mais à une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire et toutes causes confondues, chez des sujets sains et des patients coronariens [23]. Les mécanismes physiopathologiques sous-tendant cette relation paradoxale entre adiponectine et mortalité en dépit des effets cardioprotecteurs largement étudiés de l'adiponectine semblent complexes et restent à explorer. En effet, l'adiponectine exerce plusieurs effets

cardioprotecteurs en s'opposant à un remodelage myocardique hypertrophique délétère et aux lésions induites par l'ischémie *via* des mécanismes anti-apoptotiques, antioxydants et anti-inflammatoires, suggérant un rôle protecteur de l'adiponectine dans le développement de l'insuffisance cardiaque. Cependant, chez des patients présentant une insuffisance cardiaque chronique, l'adiponectine semble perdre son effet cardioprotecteur global puisque chez ces patients, de façon paradoxale, une concentration sérique élevée en adiponectine est associée à un mauvais pronostic et à une plus grande sévérité de la maladie. De la même façon, une concentration sérique élevée en adiponectine est associée à une augmentation du risque de mortalité chez les insuffisants cardiaques, comme chez les sujets sains et les patients coronariens [24]. Une résistance à l'adiponectine est une des hypothèses évoquées pour expliquer ces paradoxes. Enfin, il existe une forte association entre les concentrations circulantes d'adiponectine et de peptides natriurétiques qui sont des facteurs de risque de mortalité [23,25]. Nous sommes encore loin d'avoir décrypté tous les effets de la leptine et de l'adiponectine sur le système cardiovasculaire et de nouveaux travaux sont encore nécessaires dans ce domaine et en particulier sur l'étude de la balance des effets de ces deux adipokines.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Dubey L, Hesong Z. Role of leptin in atherogenesis. *Exp Clin Cardiol* 2006 ; 11 : 269-75.
2. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006 ; 189 : 47-60.
3. Du Y, Li S, Cui CJ, Zhang Y, Yang SH, Li JJ. Leptin decreases the expression of low-density lipoprotein receptor via PCSK9 pathway: linking dyslipidemia with obesity. *J Transl Med* 2016 ; 14 : 276.
4. Hou N, Luo JD. Leptin and cardiovascular diseases. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011 ; 38 : 905-13.
5. Ghantous CM, Azrak Z, Hanache S, Abou-Kheir W, Zeidan A. Differential role of leptin and adiponectin in cardiovascular system. *Int J Endocrinol* 2015 ; 2015 : 534320.
6. Katsiki N, Mantzoros C, Mikhailidis DP. Adiponectin, lipids and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2017 ; 28 : 347-54.
7. Hafiane A, Gasbarrino K, Daskalopoulou SS. The role of adiponectin in cholesterol efflux and HDL biogenesis and metabolism. *Metabolism* 2019 ; 100 : 153953.
8. Yanai H, Yoshida H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: mechanisms and perspectives. *Int J Mol Sci* 2019 ; 20 : E1190.
9. Ohashi K, Ouchi N, Matsuzawa Y. Anti-inflammatory and anti-atherogenic properties of adiponectin. *Biochimie* 2012 ; 94 : 2137-42.
10. Abel ED, Sweeney G. Modulation of the cardiovascular system by leptin. *Biochimie* 2012 ; 94 : 2097-103.
11. Feijóo-Bandín S, Portolés M, Roselló-Lletí E, Rivera M, González-Juanatey JR, Lago F. 20 years of leptin: Role of leptin in cardiomyocyte physiology and physiopathology. *Life Sci* 2015 ; 140 : 10-8.
12. Hall ME, Harmancey R, Stec DE. Lean heart: role of leptin in cardiac hypertrophy and metabolism. *World J Cardiol* 2015 ; 7 : 511-24.
13. Martínez-Martínez E, Jurado-López R, Cervantes-Escalera P, Cachafeiro V, Miana M. Leptin, a mediator of cardiac damage associated with obesity. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2014 ; 18 : 3-14.
14. Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Cardioprotection by adiponectin. *Trends Cardiovasc Med* 2006 ; 16 : 141-6.
15. Park M, Sweeney G. Direct effects of adipokines on the heart: focus on adiponectin. *Heart Fail Rev* 2013 ; 18 : 631-44.
16. Francisco C, Neves JS, Falcão-Pires I, Leite-Moreira A. Can adiponectin help us to target diastolic dysfunction? *Cardiovasc Drugs Ther* 2016 ; 30 : 635-44.
17. Nanayakkara G, Kariharan T, Wang L, Zhong J, Amin R. The cardioprotective signaling and mechanisms of adiponectin. *Am J Cardiovasc Dis* 2012 ; 2 : 253-66.
18. Caselli C, D'Amico A, Cabiati M, Prescimone T, Del Ry S, Giannessi D. Back to the heart: the protective role of adiponectin. *Pharmacol Res* 2014 ; 82 : 9-20.
19. Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Acta Pharmacol Sin* 2018 ; 39 : 1176-88.
20. Yang H, Guo W, Li J, Cao S, Zang J, Pan J, et al. Leptin concentration and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0166360.
21. Hoffmann A, Ebert T, Klötting N, Dokas J, Jeromin F, Jessnitzer B, et al. Leptin dose-dependently decreases atherosclerosis by attenuation of hypercholesterolemia and induction of adiponectin. *Biochim Biophys Acta* 2016 ; 1862 : 113-20.
22. Antonopoulos AS, Antoniadis C, Tousoulis D. Unravelling the "adipokine paradox": when the classic proatherogenic adipokine leptin is deemed the beneficial one. *Int J Cardiol* 2015 ; 197 : 125-7.
23. Hascoet S, Elbaz M, Bongard V, Bouisset F, Verdier C, Vindis C, et al. Adiponectin and long-term mortality in coronary artery disease participants and controls. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013 ; 33 : e19-29.
24. Sente T, Gevaert A, Van Berendoncks A, Vrints CJ, Hoymans VY. The evolving role of adiponectin as an additive biomarker in HFrEF. *Heart Fail Rev* 2016 ; 21 : 753-69.
25. Menzaghi C, Trischitta V. The adiponectin paradox for all-cause and cardiovascular mortality. *Diabetes* 2018 ; 67 : 12-22.