

## COMMUNICATION

### **Fibrose du tissu adipeux chez l'obèse : nouveaux aspects**

MOTS-CLÉS : OBÉSITÉ. TISSU ADIPEUX. FIBROSE

### *Fibrosis in human adipose tissue in obese people: new aspects*

KEY-WORDS: OBESITY. ADIPOSE TISSUE. FIBROSIS

Geneviève MARCELIN et Karine CLÉMENT \*

**M<sup>me</sup> Clément Karine déclare avoir une collaboration de recherche avec la société Echosens sur le développement d'outils cliniques mesurant la fibrose chez l'obèse**

### RÉSUMÉ

*Au cours de ces dernières années, l'obésité est devenue épidémique et de nouveaux aspects de la biologie du tissu adipeux ont été mis à jour. En particulier, plusieurs travaux ont montré l'importance des phénomènes immuno-inflammatoires dans le tissu adipeux des patients obèses. Des progrès considérables ont été obtenus en caractérisant des événements cellulaires et moléculaires impliqués dans l'inflammation systémique et tissulaire liée à l'obésité et ses complications. En particulier, des travaux récents ont décrit des cellules appelées progénitrices (des précurseurs cellulaires) contribuant à l'accumulation de fibrose, à la rigidification du tissu adipeux et probablement aussi aux complications associées à l'obésité. De nouveaux développements pour la connaissance de la maladie du tissu adipeux chez les personnes obèses sont à attendre de ces travaux récents.*

---

\* Équipe NutriOmique INSERM/Université Paris Sorbonne, Hôpital Pitié-Salpêtrière, faculté de médecine Pitié-Salpêtrière, boulevard de l'hôpital, 75013 Paris ; e-mail : karine.clement@aphp.fr

Tirés à part : Professeur Karine CLÉMENT  
Article reçu le 16 mai 2017, accepté le 29 mai 2017

## SUMMARY

*Over the past few years, obesity has become epidemic and new aspects of adipose tissue biology have been brought to light. In particular, several studies have shown the importance of immuno-inflammatory phenomena in the adipose tissue of obese patients. Considerable progress has been made in characterizing cellular and molecular events involved in systemic and tissue inflammation related to obesity and its complications. In particular, recent work has described cells called progenitors (cellular precursors) contributing to the accumulation of fibrosis, stiffening of adipose tissue and possibly also complications associated with obesity. New developments for the knowledge of adipose tissue disease in obese people are to be expected from these new results.*

## **L'obésité : maladie complexe, maladie du tissu adipeux**

La prévalence de l'obésité et de ses complications multiples (diabète, maladies cardiovasculaires et hépatiques, cancers) a considérablement augmenté ces dernières années. Peu de traitements actuels sont à la fois efficaces et sûrs pour traiter cette pathologie extrêmement complexe. Les données récentes montrent que les cas d'obésité progressent régulièrement en particulier les formes les plus sévères (Indice de Masse Corporelle > 35 kg/m<sup>2</sup>) [1]. Les coûts mondiaux directs et indirects de l'obésité vont de 4 à 10 % du budget total des soins de santé. Ces taux élevés de morbidité et de mortalité sont aussi liés au diabète et aux autres morbidités associées. Cette situation préoccupante représente un fardeau pour les coûts médicaux dans le monde et des traitements novateurs et efficaces de la perte de poids doivent être développés. L'obésité n'est pas un état statique, cette maladie devient généralement chronique au fil du temps. Un problème majeur auquel sont confrontés les patients obèses est leur résistance à la perte de poids et la reprise de poids toujours plus importante au cours de leur vie.

On observe, en effet, des trajectoires pondérales complexes et hétérogènes et l'impact des variations pondérales sur l'altération du tissu adipeux et plus généralement sur l'état métabolique reste très mal comprise. Dans l'obésité sévère (> 3 % de la population française), la chirurgie bariatrique est le seul recours aujourd'hui entraînant une perte de poids drastique, la réduction des risques cardio-métaboliques et l'amélioration de l'inflammation de bas grade, mais il existe une variabilité extraordinaire dans la perte de masse grasse ainsi que dans les résultats métaboliques après la chirurgie. La communauté scientifique a reconnu l'importance de pouvoir mieux comprendre et prédire la résistance à la perte de poids, et la propension à la détérioration métabolique associée au regain de poids. Comme l'explique G Frühbeck [2], « la limitation clinique de la mesure de l'index de masse corporelle, tant dans le diagnostic que dans le suivi des patients, doit être prise en compte, en particulier pour apprécier l'adiposité réelle et la distribution de la graisse des patients après la perte de poids ».

Si des déterminants génétiques peuvent favoriser le développement de l'obésité en réponse aux changements environnementaux, leurs impacts marquants

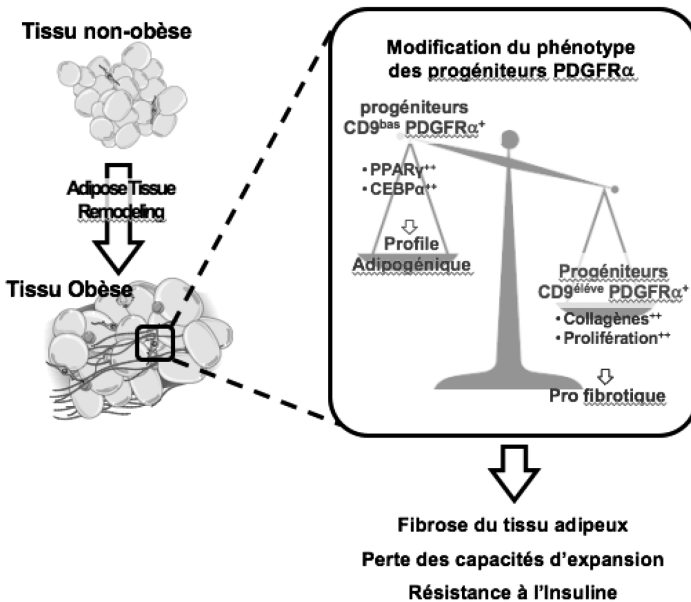


FIG. 1. — Transformation de progéniteurs cellulaires au cours de l'obésité. Dans le tissu adipeux viscéral des personnes obèses, il existe une accumulation de cellules progénitrices PDGFR $\alpha$  + CD9 « élevé », qui sont profibrotique et contribuent à l'altération pathologique du tissu adipeux. L'accumulation de ces cellules dans le tissu viscéral est associée à la résistance à l'insuline et au déséquilibre du diabète.

apparaissent surtout dans le développement d'obésités rares et précoces marquées par une impulsivité alimentaire majeure. Dans les formes les plus communes d'obésités, des polymorphismes génétiques ont été identifiés grâce au séquençage du génome mais comme dans toutes les maladies chroniques, leurs effets sont faibles et se manifestent en interaction avec des facteurs d'environnement extrêmement nombreux. De nombreux travaux ont conduit aujourd'hui à s'intéresser aux anomalies du tissu adipeux et de ses relations avec les autres organes (le cerveau, le foie, le muscle l'intestin). L'obésité est en effet une véritable pathologie systémique.

### Maladie du tissu adipeux obèse : inflammation et fibrose

Les dépôts viscéraux et sous-cutanés du tissu adipeux blanc s'accroissent pour amortir l'excès énergétique au cours du développement de l'obésité [3]. Les patients avec une accumulation de graisse viscérale plus élevée ont un risque important de développer des complications telles que le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et hépatiques, et même des cancers alors que les patients présentant un stockage prédominant de la graisse sous-cutanée ont un risque réduit de maladies métaboliques [4-6]. Les mécanismes sous-jacents à ces différences de composition corporelle sont mal compris.

Le tissu adipeux blanc est un tissu complexe avec des fonctions physiologiques majeures. Son rôle est bien connu dans le stockage et la mobilisation des lipides lorsque cela est nécessaire, de plus, le tissu adipeux blanc sécrète de nombreuses molécules de signalisation ayant une activité centrale et périphérique, qui ont notamment une incidence sur la sensibilité à l'insuline dans les principaux organes métaboliques tels que le foie et le muscle squelettique. En réponse au déséquilibre du bilan énergétique, les dépôts de tissu adipeux croissent en augmentant le nombre et la taille des adipocytes et ce tissu subit un profond remodelage, continu, progressant vers des altérations pathologiques de ce tissu lorsque l'obésité devient un état chronique. Depuis plusieurs années, des travaux chez l'animal et l'homme ont mis en évidence l'importance d'une inflammation de bas grade [7], dont l'importance a été renforcée par la découverte d'une accumulation des macrophages dans le tissu adipeux chez l'obèse [8]. Chez la souris, l'accumulation des macrophages et d'autres cellules inflammatoires (les lymphocytes T en particulier) en lien avec le stress nutritionnel favorisent l'apparition de la résistance à l'insuline, même si chez l'homme cet effet causal est débattu.

La fibrose s'installe également au cours du développement de l'obésité. Notre équipe a en effet montré une accumulation de matrice extracellulaire (ECM), en particulier des collagènes, dans les dépôts de tissu adipeux chez les sujets obèses [9-10].

D'autres travaux ont relié les dépôts de collagènes aux perturbations métaboliques et endocriniennes [11-15]. Chez la souris, des expériences d'inactivation génique de certains collagènes (comme le collagène 6), mettent en évidence une tolérance au glucose améliorée et une meilleure sensibilité à l'insuline, associées à une expansion du tissu adipeux [16-17]. En conséquence, la fibrose du tissu adipeux est un marqueur de l'altération tissulaire au cours de l'obésité et pourrait participer à une mauvaise adaptation tissulaire au cours des variations pondérales. Par conséquent, il est urgent de définir les mécanismes qui sous-tendent le développement de la fibrose dans l'obésité et ses comorbidités. L'inflammation tissulaire est généralement orchestrée par les macrophages infiltrés localement et associés au remodelage tissulaire dans un certain nombre d'états pathologiques. Alors que l'inflammation locale et la fibrose sont considérées comme une caractéristique du tissu adipeux obèse, la contribution de l'inflammation locale et des macrophages dans l'installation de cette fibrose et son évolution est mal comprise.

Dans l'obésité, la croissance non pathologique du tissu adipeux repose notamment sur l'expansion adaptée du système vasculaire par angiogenèse. Cependant, différentes études suggèrent que la densité vasculaire ainsi que la fonction des vaisseaux ne sont pas coordonnées à l'expansion du tissu adipeux, ce qui pourrait conduire à une hypoxie tissulaire renforçant encore l'inflammation et les phénomènes profibrotiques [18-21].

Ainsi, la conjonction de ces facteurs interdépendants tels que la vascularisation inadaptée, l'hypoxie locale, l'infiltration par les cellules inflammatoires et la fibrose,

affecte fortement les capacités naturelles de stockage du tissu adipeux, qui devient un organe malade au cours de l'obésité. En conséquence, les triglycérides ne pouvant être stockés dans leur site naturel s'accumulent de manière ectopique dans les organes (comme le foie, le pancréas ou le muscle) favorisant ainsi l'installation et/ou le maintien de la résistance à l'insuline. La sécrétion accrue de molécules inflammatoires (des cytokines, des interleukines) associée à la diminution de la sécrétion d'hormones insulino-sensibilisantes, comme l'adiponectine, influent également sur la régulation centrale de l'homéostasie énergétique et sur les fonctions des organes périphériques comme le foie, le pancréas et le muscle squelettique

### **Fibrose du tissu adipeux humain : le nouveau concept de « rigidité tissulaire »**

Partant initialement de l'analyse du transcriptome des dépôts de tissus adipeux humains (sous cutanés et profonds viscéraux), notre équipe a montré pour la première fois chez l'homme que la fibrose interstitielle s'installe dans le tissu adipeux de l'obèse [9-10]. Cette accumulation de fibrose se produit autour des cellules adipeuses (fibrose peri-adipocytaire) et des lobules (fibrose perilobulaire).

Nous avons progressé dans la caractérisation des dépôts de fibrose qui contiennent différents types de collagènes (I, III, IV, VI) dans le tissu adipeux. Dans ces zones de fibrose du tissu adipeux, on observe également l'accumulation de différents types cellulaires, notamment des macrophages, des lymphocytes, des mastocytes, mais aussi des cellules progénitrices. Nous avons montré que l'accumulation de fibrose dans le tissu adipeux semble freiner la perte de poids chez les sujets obèses après la chirurgie bariatrique [10]. En effet des sujets massivement obèses chez lesquels nous avons mesuré une accumulation de collagènes dans le tissu adipeux sous-cutané avaient une moindre perte de poids un an après la chirurgie de l'obésité. Ces observations cliniques pourraient faire de la fibrose du tissu adipeux un facteur prédictif de la réponse aux interventions nutritionnelles visant à perdre du poids, éventuellement en modifiant sa rigidité tissulaire. Ce concept a été testé grâce au développement d'un système d'étude des adipocytes en 3D avec un hydrogel dans lequel, nous avons incorporé de la fibrose extraite du tissu adipeux humain. Ainsi en utilisant ce modèle nous avons exploré les conséquences de l'accumulation de collagène sur la biologie des adipocytes montrant pour la première fois dans ce tissu l'importance des contraintes mécaniques [11] sur les perturbations biologiques adipocytaires (insulino-résistance et inflammation). Ainsi les adipocytes encerclés par du tissu fibrotique deviennent eux-mêmes proinflammatoires et résistent à l'insuline. Ce travail ouvre également vers le concept de mécano-sensibilité des adipocytes. Nous avons montré que le passage à la fibrose du tissu adipeux de sujets obèses étaient aussi associés à des modifications de rigidité tissulaire [22]. Un nouvel outil « l'Adiposcan » basé sur l'élastométrie a caractérisé la plasticité du tissu adipeux et montré les relations avec l'accumulation des collagènes. En 2017, nous avons proposé un score histologique afin de caractériser les altérations fibrotiques dans le tissu adipeux chez l'homme [23]. Sa pertinence pour le suivi des patients est en train d'être évaluée.

### **Inflammation et fibrose du tissu adipeux : conséquences hépatiques et cardiaques**

Grâce aux biobanques tissulaires que nous avons constituées chez les patients obèses (file active de ~ 2000 personnes) à l'hôpital de l'Hôtel-Dieu puis de la Pitié-Salpêtrière et l'établissement de partenariats clés avec les collègues de différentes disciplines (hépatologie, cardiologie, pneumologie, anatomopathologie), nous avons montré avec le Pr Pierre Bedossa les relations entre l'accumulation des macrophages dans le tissu adipeux viscéral et les complications de l'obésité comme la stéatohépatite non alcoolique (NASH) et la fibroinflammation [24-26]. Cette association n'est pas influencée par la résistance à l'insuline, ce qui suggère que des molécules produites par le tissu adipeux viscéral inflammé pourraient directement aggraver les lésions hépatiques. En revanche, l'hypoxie chronique chez les sujets souffrant d'apnée du sommeil contribue à l'aggravation de la fibrose d'origine inflammatoire hépatique mais pas de celle du tissu adipeux [27].

Un travail original, dans lequel des morceaux d'oreillette cardiaque (organoculture) ont été cultivés en présence de milieu conditionné à partir d'explants de tissus adipeux épicaudiques humains, a révélé que ce tissu adipeux ectopique épicaudique (autour du cœur) produit de l'activine A (membre de la famille des TGF- $\beta$ ) participant à la génération d'un processus fibrotique dans l'oreillette cardiaque. Or la fibrose est un facteur majeur impliqué dans la fibrillation auriculaire extrêmement fréquente dans les populations vieillissantes [28]. Ce travail réalisé en collaboration avec des collègues cardiologues de la Pitié-Salpêtrière a contribué à montrer l'impact du tissu adipeux épicaudique dans l'altération des processus de remodelage cardiaque.

### **Origine de la fibrose dans le tissu adipeux humain : de nouveaux développements**

Dans de nombreux organes comme le foie au cours de pathologies chroniques, la fibrose s'installe provoquant une désorganisation fonctionnelle et parfois un dysfonctionnement majeur conduisant à une défaillance d'organe. Le passage à la fibrose est généralement médié par la transition de différents types cellulaires vers un phénotype dit myofibroblastique [29] [30]. L'origine de la fibrose dans le tissu adipeux n'était pas connue jusqu'à un récent travail de notre équipe publié en 2017 permettant de fournir une piste nouvelle [31].

Recherchant, les mécanismes cellulaires sous-jacents à l'accumulation de fibrose dans le tissu adipeux de sujets obèses nous avons isolé des cellules progénitrices PDGFR $\alpha^+$  (CD34 $^+$  Gp38 $^+$  Sca1 $^+$  CD45 $^-$  CD31 $^-$ ) comme principale source de production de matrice extracellulaire (ECM). Différentes équipes avaient identifié ces progéniteurs PDGFR $\alpha^+$  pour leur capacité à se différencier en adipocytes blancs pendant le développement ou pendant la croissance du tissu adipeux. Cependant, nous avons montré que dans le tissu adipeux devenu fibreux, ces progéniteurs PDGFR $\alpha^+$  adoptent un phénotype de myofibroblaste plutôt que d'adipocyte. De plus, nous avons mis en évidence au moins deux sous-populations de cellules progénitrices avec des fonctions différentes dans le tissu adipeux. En revisitant nos résultats d'analyse

d'expression génique dans tissu adipeux humain [9], nous avons recherché des marqueurs de surface dont l'expression était corégluée avec d'autres gènes de fibrose. Il est intéressant de noter que nous avons montré pour la première fois, par des études de cytométrie en flux, que le niveau d'expression d'un marqueur CD9 (dont l'expression est co-régluée avec la fibrose, [9]) définissait deux populations de cellules progénitrices: PDGFR $\alpha$ +, CD9 « élevée » (pour expression élevée du marqueur CD9 à la surface des cellules progénitrices) et PDGFR $\alpha$ + CD9 « basse » dans le tissu adipeux de souris non obèses. Dans le tissu adipeux devenu fibreux de souris obèses (souris C3H sous régime hypergras), les cellules progénitrices PDGFR $\alpha$ + CD9 « élevée » s'accumulent alors que la population PDGFR $\alpha$ + CD9 « basse » disparaît. Les profils de transcription des cellules progénitrices CD9 « élevée » et CD9 « basse » dans le tissu adipeux de souris C3H non obèse mettent en évidence des différences fonctionnelles entre ces deux populations. Les progéniteurs PDGFR $\alpha$ + CD9 « élevée » sont orientés vers la production de matrice extracellulaire, donc exercent une activité génératrice de fibrose tandis que les cellules PDGFR $\alpha$ + CD9 « basse » sont engagées vers l'adipogenèse. Cette observation génique a été confirmée par un test de différenciation des adipocytes car les cellules PDGFR $\alpha$ + CD9 « basse » étaient plus enclines à se différencier en adipocytes que leurs homologues PDGFR $\alpha$ + CD9 « élevée » [31].

Nous avons démontré que l'augmentation de la signalisation aboutissant à la fibrose de PDGFR $\alpha$  chez les progéniteurs de PDGFR $\alpha$ + favorise l'accumulation plus importante de cellules CD9 « élevée » par rapport aux « CD9 basses ». Ce changement phénotypique des cellules était concomitant de l'accumulation de dépôt de collagène, d'une expansion limitée du tissu graisseux et du développement d'une résistance à l'insuline locale [31]. Ainsi nous avons montré un rôle local direct de ces progéniteurs de PDGFR $\alpha$ + dans les altérations métaboliques et fonctionnelles du tissu adipeux blanc. Ces données recueillies dans des modèles de souris obèses sont également pertinentes chez l'homme. En effet, nous avons également observé ces cellules progénitrices CD9 « élevée » et « CD9 basses » dans le tissu adipeux humain viscéral (dépôt omental), obtenu à partir de sujets sévèrement obèses opérés par chirurgie bariatrique. Nous avons pu observer que la fréquence des cellules PDGFR $\alpha$ + CD9 « élevée » dans ce tissu était corrélée positivement avec le degré de fibrose accumulée dans le tissu viscéral des patients. De plus, nous avons retrouvé une association significative entre l'accumulation de progéniteurs CD9 élevé et la détérioration du contrôle glycémique mesurée par l'hémoglobine glyquée chez ces sujets obèses. Ainsi, les patients obèses avec un diabète de type 2 non contrôlé ont également le plus grand nombre de cellules CD9 « élevée » dans leur tissu adipeux [31].

## CONCLUSION

La fibrose du tissu adipeux humain traduit un état pathologique de cet organe complexe au cours de l'obésité. Combinant des approches chez le rongeur et chez l'homme, nous avons identifié le rôle de progéniteurs du tissu adipeux jouant un rôle

probablement crucial dans le développement de la fibrose du tissu adipeux. Ce travail récent ouvre de nouvelles perspectives sur la compréhension des phénotypes de développement de la fibrose dans le tissu adipeux de l'obèse au travers de la caractérisation approfondie de ces progéniteurs générateurs de fibrose. Un enjeu futur serait de pouvoir contrôler leur devenir au cours des variations pondérales, afin de maintenir la plasticité du tissu adipeux, permettant d'obtenir une réponse adaptée aux variations des stress nutritionnels auxquels les patients obèses sont confrontés.

**Remerciement** : Ces travaux sur la fibrose du tissu adipeux humain sont soutenus par le contrat de recherche clinique (CRC-fibrot), la Fondation pour la Recherche Médicale et l'Agence Nationale de la Recherche, ainsi que la société Echosens.

## RÉFÉRENCES

- [1] (NCD-RisC) NRFC. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *The Lancet* 2016;387.
- [2] Fruhbeck G. Bariatric and metabolic surgery: a shift in eligibility and success criteria. *Nature reviews. Endocrinology* 2015;11:465-477.
- [3] Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *The Journal of clinical investigation* 2011;121:2094-2101.
- [4] Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiological reviews* 1994;74:761-811.
- [5] Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine reviews* 2000;21:697-738.
- [6] Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obesity reviews* : an official journal of the International Association for the Study of Obesity 2010;11:11-18.
- [7] Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91.
- [8] Weisberg SP, McCann D, Desai M *et al.* Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation* 2003;112:1796-1808.
- [9] Henegar C, Tordjman J, Achard V *et al.* Adipose tissue transcriptomic signature highlights the pathological relevance of extracellular matrix in human obesity. *Genome Biol* 2008;9:R14.
- [10] Divoux A, Tordjman J, Lacasa D *et al.* Fibrosis in human adipose tissue: composition, distribution, and link with lipid metabolism and fat mass loss. *Diabetes* 2010;59:2817-2825.
- [11] Pellegrinelli V, Heuvingh J, du Roure O *et al.* Human adipocyte function is impacted by mechanical cues. *The Journal of pathology* 2014;233:183-195.
- [12] Sun K, Tordjman J, Clement K, Scherer PE. Fibrosis and adipose tissue dysfunction. *Cell metabolism* 2013;18:470-477.
- [13] Pasarica M, Gowronska-Kozak B, Burk D *et al.* Adipose tissue collagen VI in obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009;94:5155-5162.



- [14] Spencer M, Yao-Borengasser A, Unal R *et al.* Adipose tissue macrophages in insulin-resistant subjects are associated with collagen VI and fibrosis and demonstrate alternative activation. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 2010;299:E1016-1027.
- [15] Guglielmi V, Cardellini M, Cinti F *et al.* Omental adipose tissue fibrosis and insulin resistance in severe obesity. *Nutrition & diabetes* 2015;5:e175.
- [16] Khan T, Muise ES, Iyengar P *et al.* Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen VI. *Molecular and cellular biology* 2009;29:1575-1591.
- [17] Halberg N, Khan T, Trujillo ME *et al.* Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. *Molecular and cellular biology* 2009;29:4467-4483.
- [18] Pellegrinelli V, Rouault C, Veyrie N *et al.* Endothelial cells from visceral adipose tissue disrupt adipocyte functions in a three-dimensional setting: partial rescue by angiopoietin-1. *Diabetes* 2014;63:535-549.
- [19] Sung HK, Doh KO, Son JE *et al.* Adipose vascular endothelial growth factor regulates metabolic homeostasis through angiogenesis. *Cell metabolism* 2013;17:61-72.
- [20] Wree A, Mayer A, Westphal S *et al.* Adipokine expression in brown and white adipocytes in response to hypoxia. *Journal of endocrinological investigation* 2012;35:522-527.
- [21] Michailidou Z, Turban S, Miller E *et al.* Increased angiogenesis protects against adipose hypoxia and fibrosis in metabolic disease-resistant 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (HSD1)-deficient mice. *The Journal of biological chemistry* 2012;287:4188-4197.
- [22] Abdennour M, Reggio S, Le Naour G *et al.* Association of adipose tissue and liver fibrosis with tissue stiffness in morbid obesity: links with diabetes and BMI loss after gastric bypass. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014;99:898-907.
- [23] Bel Lassen P, Charlotte F, Liu Y *et al.* The FAT score, a Fibrosis score of Adipose Tissue: predicting weight loss outcome after gastric bypass. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2017.
- [24] Tordjman J, Poitou C, Hugol D *et al.* Association between omental adipose tissue macrophages and liver histopathology in morbid obesity: influence of glycemic status. *Journal of hepatology* 2009;51:354-362.
- [25] Tordjman J, Divoux A, Prifti E *et al.* Structural and inflammatory heterogeneity in subcutaneous adipose tissue: relation with liver histopathology in morbid obesity. *Journal of hepatology* 2012;56:1152-1158.
- [26] Bedossa P, Tordjman J, Aron-Wisniewsky J *et al.* Systematic review of bariatric surgery liver biopsies clarifies the natural history of liver disease in patients with severe obesity. *Gut* 2016.
- [27] Zimmermann E, Anty R, Tordjman J *et al.* C-reactive protein levels in relation to various features of non-alcoholic fatty liver disease among obese patients. *Journal of hepatology* 2011;55:660-665.
- [28] Venticlef N, Guglielmi V, Balse E *et al.* Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *European heart journal* 2015;36:795-805a.
- [29] Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nature medicine* 2012;18:1028-1040.
- [30] Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B *et al.* Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nature reviews. Molecular cell biology* 2002;3:349-363.
- [31] Marcelin G, Ferreira A, Liu Y *et al.* A PDGFRalpha-Mediated Switch toward CD9high Adipocyte Progenitors Controls Obesity-Induced Adipose Tissue Fibrosis. *Cell metabolism* 2017;25:673-685.

