



Thèse

2005

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Inflammation aiguë persistante en réponse à l'injection intra-articulaire de
Zymosan chez les souris déficientes en leptine ou en son récepteur

Bernotiene, Eiva

How to cite

BERNOTIENE, Eiva. Inflammation aiguë persistante en réponse à l'injection intra-articulaire de Zymosan chez les souris déficientes en leptine ou en son récepteur. Doctoral Thesis, 2005. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:709

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:709>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:709](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:709)

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE

Section de Médecine Clinique

Département de Médecine Interne

Service de Rhumatologie

Thèse préparée sous la direction du Professeur Cem GABAY

“Inflammation aiguë persistante en réponse à l’injection intra-articulaire de Zymosan chez les souris déficientes en leptine ou en son récepteur”

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine de l’Université de Genève pour
l’obtention du grade de Docteur en médecine

par
Eiva BERNOTIENE
de
Vilnius (Lituanie)

Thèse No 10428

Genève

2005

Acknowledgments

I would like to express my deepest gratitude to Prof. Cem Gabay, supervisor of the thesis for the guidance, care, support and immense experience that I had possibility to obtain during my stay in Switzerland and our collaboration. I am also very grateful to Dr. Gaby Palmer for the active participation in this study, sincere help and countless precious advices. I appreciate very much our acquaintance and collaboration.

I would like to give many thanks to Dominique Talabot-Ayer and other coauthors Dr. Ildiko Szalay-Quinodoz and Dr. Michel L Aubert for their considerable contribution to the study. I would also like to acknowledge Dr. Nathalie Busso for valuable advices and discussions. I am very grateful to Véronique Chobaz-Peclat, Joan Stalder and Bernard Folliat for their expert technical assistance.

I also had a great pleasure to work with colleagues Dr. Sylvette Bas, Dr. Pierre André Guerne, Dr. Faten Soussi, Ursula Spenato, Françoise Mézin and I am very grateful to them for kind care and advices. Particularly I am grateful to Lydia Bertrand for the sincere care and considerable help. I appreciate our friendship very much.

I would also like to thank very much to Lilian Furlanetto for very valuable assistance with countless arrangements, preparing documents and translations.

I would also like to express gratitude to my family for the help, understanding and patience.

Résumé

La leptine est une hormone synthétisée principalement par les adipocytes, qui contrôle le poids en modulant la prise alimentaire et le métabolisme. Les effets métaboliques de la leptine sont médiés par son interaction avec ses récepteurs (Ob-R) au niveau de l'hypothalamus. IL existe plusieurs isoformes du récepteur de la leptine (Ob-Ra à ObRe). Toutefois, seule l'isoforme (Ob-Rb) ayant une région cytoplasmique longue permet la transduction complète des signaux intracellulaires. En dehors des effets sur le métabolisme, la leptine est également considérée comme une cytokine, qui présente des homologues de séquence avec la famille de l'interleukine-6. La production de leptine augmente en réponse à des stimuli inflammatoires et cette cytokine peut moduler les réponses immunitaires et inflammatoires. Des études chez l'animal ont montré que la déficience en leptine ou en son récepteur (forme longue) peut être associée soit à une augmentation (injection systémique de lipopolysaccharide chez la souris) ou à une diminution (encéphalomyélite expérimentale chez la souris) de la sévérité de la maladie en fonction du modèle utilisé. L'arthrite induite par l'antigène (AIA) est moins sévère chez les souris génétiquement déficientes en leptine (*ob/ob*) et dans la forme longue de son récepteur (*db/db*). Toutefois, la réaction inflammatoire lors de l'AIA dépend de la réponse immune acquise (cellulaire et humorale), qui est déficiente chez les souris *ob/ob* et *db/db*. Afin d'examiner le rôle de la leptine dans un modèle d'arthrite sans influence de la réponse immune acquise, nous avons utilisé le modèle de l'arthrite induite par le Zymosan A (ZIA) qui stimule essentiellement les réponses immunes innées (complément et Toll-like receptors). Le Zymosan A a été injecté de manière intraarticulaire dans le genou de souris *ob/ob* ou non mutée (contrôles) après anesthésie transitoire. Le genou controlatéral des souris a été injecté avec une solution saline stérile et utilisé aussi comme contrôle. La réaction articulaire inflammatoire aiguë mesurée par incorporation de Technecium n'a pas mis en évidence de différence à 6 heures et 24 heures après injection intra-articulaire de Zymosan A. Par contre, l'inflammation persistait à jour 3 chez les souris *ob/ob* alors les souris contrôles montraient des signes de résolution. L'examen histologique montrait des dégâts articulaires plus sévères chez les souris *ob/ob* que chez les contrôles. La réponse inflammatoire systémique (taux circulants d'interleukine-6 et de sérum amyloïde A) était plus prononcée chez les souris *ob/ob* que chez les souris contrôles. Les expériences chez des souris *db/db* ont confirmé les résultats obtenus chez les souris *ob/ob*. En conclusion, ces résultats montrent que la leptine module la réponse inflammatoire au Zymosan A.

La leptine

La leptine est une hormone peptidique de 16 kDa dont la séquence est fortement conservée parmi différentes espèces chez les mammifères [1]. La structure de la leptine et de son récepteur est très proche de celle des cytokines de la famille de l'interleukine (IL)-6 et de leurs récepteurs. Le gène codant pour la leptine est nommé *ob*. La leptine régule le poids corporel en diminuant l'appétit et en augmentant les dépenses énergétiques [2]. Le récepteur de la leptine Ob-R, le produit du gène *db*, est un membre de la famille des récepteurs de cytokines de classe I, qui inclut gp-130, le récepteur des cytokines de la famille de l'IL-6 [3]. Par épissage alternatif, au moins 5 transcrits différents sont produits à partir du gène *db*, nommés Ob-Ra à Ob-Re [4]. Les effets anorexigènes de la leptine sont dépendants du récepteur Ob-Rb, dont la partie cytoplasmique est plus longue que celle de toutes les autres isoformes [5].

Le récepteur Ob-Rb est retrouvé de manière abondante au niveau de l'hypothalamus qui est une région du cerveau jouant un rôle important dans le contrôle de l'appétit. Les souris déficientes en leptine (*ob/ob*) ou en l'expression de la longue forme de son récepteur (*db/db*) présentent un phénotype d'obésité sévère, se caractérisant par une augmentation de la prise alimentaire et une diminution des dépenses énergétiques [6]. L'administration de leptine recombinante aux souris *ob/ob* corrige le phénotype obèse, mais n'a aucun effet chez les souris *db/db*. L'injection de leptine à des souris normales diminue la prise alimentaire. L'absence de réponse à l'administration de leptine est également observée chez des rats Zucker obèses, qui présentent une mutation (*fa*) dans le gène codant pour le récepteur de la leptine [7]. Des cas exceptionnels de déficit en leptine ou en son récepteur ont été décrits chez quelques patients sévèrement obèses [8, 9].

Effets pléiotropiques de la leptine

La leptine est produite de manière prépondérante par les adipocytes. Toutefois, la synthèse de leptine a également été détectée au niveau de l'hypothalamus, de l'hypophyse [10], du placenta [Senaris, 1997 #24], de l'estomac [11], du muscle [12], de l'épithélium de la glande mammaire [13], des chondrocytes articulaires [14], et à un moindre degré dans d'autres tissus [15]. Les taux circulants de leptine corrént avec l'importance de la masse grasse et par

conséquent, les individus obèses présentent des taux sériques de leptine plus élevés que les sujets minces [16]. Cette corrélation entre taux sériques de leptine et pourcentage de la masse grasse suggère que pour la plupart, les patients obèses présentent une diminution de la sensibilité à la leptine et non pas un défaut de production [16].

En plus de ses effets sur l'appétit et la consommation d'énergie, la leptine influence le système endocrinien, la reproduction, l'agrégation plaquettaire, la formation osseuse, et la réponse immune [17-20]. Les souris *ob/ob* et *db/db* ne sont par conséquent pas seulement obèses, mais présentent également de nombreuses anomalies hormonales, une augmentation de la masse osseuse, une infertilité, et des anomalies de l'hématopoïèse et de la réponse immune [15, 17-19, 21-23]. Chez les patients, le déficit en leptine n'est pas seulement associé à une obésité morbide, mais également à un hypogonadisme et à une susceptibilité accrue aux infections [9, 24].

Le rôle de la leptine dans la réponse immune et inflammatoire

Le rôle de la leptine dans la modulation de la réponse immune et inflammatoire a été récemment décrit dans de nombreuses études. Le fait que la production de leptine soit modifiée dans des modèles d'infection et d'inflammation suggère que la production de cette hormone est contrôlée par la cascade des cytokines impliquées dans la réponse immune [25, 26]. Comme d'autres membres de la famille de l'IL-6, la leptine peut activer des réponses cellulaires par la stimulation de signaux de la voie Janus Kinase/Signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) [3]. La leptine peut induire l'expression de suppressor-of-cytokine signaling (SOCS)-3, qui inhibe les signaux intra-cellulaires de STAT [27]. La leptine peut également stimuler deux autres voies de signalisation intra-cellulaire : phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) et mitogen-activated protein kinase (MAPK) [28]. L'activation de ces différentes voies de signalisation intra-cellulaires est caractéristique des effets des cytokines de la famille de l'IL-6 [29]. La leptine peut influencer les réponses inflammatoires en modulant la production de cytokines pro- ou anti-inflammatoires et en induisant des signaux inhibiteurs intra-cellulaires, tels que SOCS-3 [30].

Des études *in vitro* ont permis de mettre en évidence l'expression de Ob-Rb à la surface des lymphocytes T et B, et des macrophages. Des effets directs de la leptine ont été démontrés sur ces différentes cellules *in vitro* [31-38]. De plus, les lymphocytes T activés produisent eux-mêmes de la leptine, ce qui peut entretenir une activation autocrine [39]. Cependant, il est

important de noter que les souris déficientes en leptine ou en son récepteur présentent également des taux circulants élevés de corticostérone [40-42]. Etant donné que les glucocorticoïdes tels que la corticostérone, peuvent moduler la réponse immune et inflammatoire, il est difficile de distinguer les effets propres de la leptine des effets indirects dus à la présence d'un excès de glucocorticoïdes [43, 44]. Par conséquent, les taux élevés de corticostérone pouvaient en partie expliquer les modifications la réponse immune et inflammatoire chez les souris déficientes en leptine. De manière similaire, les concentrations de leptine corrélaient de manière inverse avec celles d'ACTH et de cortisol chez l'homme, qui est l'analogue humain de la corticostérone chez l'animal [45].

Production de la leptine dans des modèles d'inflammation et chez des patients avec maladies inflammatoires

Plusieurs études ont montré que les taux circulants de leptine sont augmentés au cours de processus infectieux et inflammatoires. L'expression du gène *ob* dans le tissu adipeux et les taux circulants de leptine augmentent après l'administration de stimuli pro-inflammatoires tels que l'administration systémique de lipopolysaccharide (LPS) ou l'injection locale de térébenthine chez les rongeurs [46, 47]. Le LPS peut stimuler *in vitro* la production de leptine par les cellules mononucléées du sang périphérique isolées chez des primates et des sujets sains [48]. Le LPS ainsi que ses médiateurs, le tumor necrosis factor (TNF)- α et l'IL-1, augmentent l'expression du transcrit codant pour la leptine dans le tissu adipeux chez les rongeurs [46]. Dans les états septiques chez les patients adultes, les concentrations plasmatiques de leptine augmentent en comparaison avec des sujets sains [49-52]. Au contraire, d'autres études n'ont pas retrouvé d'augmentation des taux circulants de leptine dans des état inflammatoires, incluant l'injection expérimentale de LPS chez des sujets sains, l'infection par le virus de l'immunodéficience acquise et lors de septicémie chez des nouveaux-nés [53-55]. De plus, certains ont retrouvé une diminution des taux plasmatiques de leptine chez des patients tuberculeux [56]. L'injection intraveineuse de staphylocoques dorés à des souris a également été suivie d'une diminution des taux circulants de leptine [57].

L'effet de la leptine sur la réponse immune innée

Un rôle modulateur de la leptine a été proposé en raison de réponses inflammatoires exagérées chez des souris déficientes en leptine [58]. Les souris *ob/ob*, de même que des souris normales maintenues à jeun présentent une susceptibilité accrue à l'injection de LPS. Cette augmentation de mortalité peut être corrigée par l'administration de leptine recombinante [59, 60]. De plus, les souris *ob/ob*, *db/db* et les souris normales maintenues à jeun présentent une mortalité élevée suite à l'administration de TNF- α . Ces effets sont également corrigés par l'administration de leptine recombinante sauf chez les souris *db/db* [60, 61]. L'effet protecteur de la leptine contre les effets toxiques du TNF- α a également été confirmé par l'utilisation d'anticorps anti-leptine lors d'administration de TNF- α recombinant chez des souris normales [61]. Les rats déficients en récepteur de la leptine (*fa/fa*) présentent aussi une susceptibilité accrue aux effets du LPS avec développement d'une toxicité hépatique [62].

Comme cela a été démontré dans différents modèles expérimentaux utilisant des souris transgéniques ou knock-out, la toxicité induite par le LPS peut être expliquée par la surproduction de cytokines inflammatoires qui n'est pas contre-balançée par un taux suffisant de médiateurs anti-inflammatoires. Après administration de LPS aux souris *ob/ob*, plusieurs auteurs ont constaté des taux relativement bas de cytokines anti-inflammatoires tels que IL-10 et IL-1Ra, contrastant avec des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires, incluant IL-12, IL-18 et interféron (IFN)- γ [59, 62, 63]. Les effets protecteurs de la leptine dans un modèle expérimental de pancréatite ont été attribués à l'augmentation de production d'IL-4, une cytokine anti-inflammatoire, et à la réduction des taux sériques de TNF- α et d'IL-1 β [64, 65]. L'administration de leptine recombinante diminue de manière significative la production de TNF- α et d'IL-6 en réponse à l'injection de LPS chez les primates [30]. En résumé, ces travaux indiquent que la leptine pourrait avoir un rôle anti-inflammatoire en augmentant la production de cytokines anti-inflammatoires tout en diminuant la synthèse de médiateurs pro-inflammatoires.

Effet de la leptine sur les phagocytes

Le phénotype des macrophages en l'absence de leptine ou de réponse à la leptine suggère que cette cytokine joue un rôle important dans le contrôle des fonctions macrophagiques. Une diminution des capacités de phagocytose et d'élimination bactérienne a été proposée chez les animaux déficients en leptine lors d'infection par *Escherichia coli*, *Candida albicans* et

Klebsiella pneumoniae [66-68]. Le récepteur de la leptine est présent et fonctionnel à la surface des polymorphonucléaires neutrophiles et son activation augmente la production de radicaux libres par les neutrophiles stimulés [38]. La leptine inhibe la migration des polymorphonucléaires neutrophiles en réponse à des médiateurs chimio-attractants [69]. Ces résultats sur des polymorphonucléaires neutrophiles montrent que la leptine a des effets opposés. Toutefois, l'augmentation du risque infectieux chez les patients déficients en leptine suggère que cette cytokine joue un rôle important dans les mécanismes de défense de l'hôte contre différents micro-organismes [24].

Effet de la leptine sur les réponses immunes acquises

La leptine stimule la prolifération des lymphocytes T en culture, induit une réponse de type T helper (Th)1 et protège les lymphocytes T contre l'apoptose induite par les glucocorticoïdes [35, 36]. Les souris *ob/ob* présentent une augmentation de l'apoptose des thymocytes avec pour conséquence une réduction de la cellularité du thymus en comparaison avec des souris normales. Des souris normales maintenues à jeun pendant 48 heures présentent également une sévère apoptose des cellules thymiques. L'administration de leptine recombinante a permis de normaliser la cellularité du thymus chez les souris *ob/ob* et chez les souris à jeun [35]. L'administration de leptine dans les états de dénutrition corrige l'immunosuppression associée à une diminution des apports alimentaires. En particulier, la réponse immunitaire retardée (immunité cellulaire dépendante des lymphocytes T) est réduite dans les états de dénutrition et corrigée après administration de leptine [33, 36, 70]. Chez des souris *db/db*, les taux circulants de lymphocytes B et de lymphocytes T CD4+ sont diminués [31]. Chez les patients déficients en leptine, on constate également une diminution des taux circulants de lymphocytes T CD4+ associée à une diminution de la prolifération des lymphocytes T et de la production de lymphokines pouvant être corrigée par l'administration de leptine recombinante [71].

De nombreuses études ont montrée l'implication potentielle de la leptine dans la pathogénèse des maladies auto-immunes grâce à l'utilisation de modèles expérimentaux [58]. Les souris *ob/ob* sont relativement protégées (diminution de la fréquence et de la sévérité) de l'encéphalomyélite expérimentale auto-immune, un modèle de sclérose en plaque, et dans des

modèles de diabète de type I, de colites inflammatoires, de glomérulonéphrites et d'arthrites [34, 72-76].

Le rôle potentiel de la leptine dans des maladies immuno-inflammatoires

Chez les patients avec sclérose en plaque, les taux circulants de leptine ne sont pas augmentés par rapport aux individus sains [77, 78]. Toutefois, après traitement par l'IFN- β , les résultats varient dans la littérature. Dans une étude, les taux circulants de leptine étaient augmentés lors de poussées de sclérose en plaque et diminuaient après l'administration d'IFN- β [77]. Dans une autre étude, les taux de leptine étaient plus bas lors de la phase active de la maladie en comparaison à des individus sains ou à des malades traités par IFN- β [78]. De plus, la leptine stimule la sécrétion d'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire, par des cellules mononucléées du sang périphérique de patients avec sclérose en plaque.

Des taux élevés de leptine ont été retrouvés chez des femmes avec lupus érythémateux systémique [79]. Toutefois, ces taux étaient corrélés avec la masse corporelle (BMI) mais pas avec l'activité de la maladie selon l'index mexicain d'activité du lupus érythémateux systémique (MEX SLEDAI). Des taux abaissés de leptine ont été observés dans le sérum de patients avec sclérodermie systémique [80]. Il y avait une corrélation entre les taux sériques de leptine et le BMI, mais pas avec la durée de la maladie ou les symptômes de sclérodermie. Contrairement à ces résultats, une élévation des taux sériques de leptine a été observée chez des patients atteints du syndrome de Behçet avec une corrélation positive avec l'activité de la maladie [81]. Les résultats publiés jusqu'à présent montrent une importante variation entre les différentes études et, en général, une absence de corrélation entre les taux sériques de leptine et l'activité de différentes maladies immuno-inflammatoires.

Rôle potentiel de la leptine dans la polyarthrite rhumatoïde et les modèles expérimentaux d'arthrites

Une augmentation des taux plasmatiques de leptine, associée avec une diminution des concentrations dans le liquide synovial, a été observée chez des patients avec polyarthrite rhumatoïde [82]. Néanmoins, l'absence de données concernant les valeurs de BMI chez les patients inclus dans cette étude pose des problèmes importants quant à l'interprétation des résultats. D'autres investigateurs n'ont pas retrouvé d'augmentation des taux circulants de leptine

chez les patients avec polyarthrite rhumatoïde en comparaison avec des contrôles sains. Ces auteurs ont observé une corrélation entre les taux circulants de leptine et le BMI ou le pourcentage de la masse grasse [83, 84]. En comparaison avec des sujets sains, certains investigateurs ont retrouvé une diminution des taux plasmatiques de leptine chez les patients avec polyarthrite rhumatoïde et ceci sans corrélation ni avec le BMI, ni avec les taux sériques de protéine C-réactive, la masse grasse ou l'activité clinique de la maladie [85]. Une amélioration de l'activité inflammatoire a été observée chez des patients avec polyarthrite rhumatoïde à jeun. Cette observation était associée avec une diminution des taux sériques de leptine et une augmentation de production des cytokines régulatrices de type Th2 [86]. Ces observations semblent confirmer les résultats obtenus dans des modèles expérimentaux de maladies auto-immunes avec des souris *ob/ob*. Toutefois, dans une autre étude, il n'y avait pas de modifications cliniques ou biologiques de l'activité inflammatoire de la maladie chez des patients avec polyarthrite rhumatoïde et ceci après une diète de 7 jours malgré une diminution des concentrations sériques de leptine [87]. En résumé, ces observations chez des patients avec polyarthrite rhumatoïde donnent des résultats qui varient d'une étude à l'autre et ne permettent pas de démontrer une relation entre les taux circulants de leptine et l'activité inflammatoire.

L'arthrite induite par l'antigène (AIA) est un modèle expérimental de polyarthrite rhumatoïde dont les mécanismes sont fondés sur la réaction d'Arthus secondaire à une immunisation par l'albumine bovine méthylée (mBSA). Le rôle de la leptine a été récemment examiné dans ce modèle expérimental d'arthrite [34]. Chez les souris *ob/ob* et *db/db*, l'AIA est moins sévère que chez les souris contrôles. La réponse immune cellulaire et humorale à l'antigène est diminuée. La prolifération *ex-vivo* des cellules isolées à partir de ganglions lymphatiques inguinaux, de même que la production d'IFN- γ induite par mBSA est significativement diminuée chez les souris *ob/ob* et *db/db* en comparaison avec les souris contrôles. Au contraire, la production d'IL-10 par les cellules de ganglions lymphatiques est augmentée chez les souris *ob/ob* et *db/db*. Les taux circulants d'IgM et des différents isotypes d'IgG contre mBSA sont diminués chez les souris *ob/ob* et *db/db* immunisées en comparaison aux souris contrôles. Ces résultats indiquent que la leptine contrôle les mécanismes d'inflammation articulaire dans le modèle AIA en influençant la réponse immune humorale et cellulaire. Toutefois, les interactions complexes de la leptine avec les taux endogènes de glucocorticoïdes ne permettent pas de définir si il s'agit d'un effet direct ou indirect.

Résultats originaux présentés dans la publication en annexe

Dans ce travail, nous avons voulu investiguer le rôle potentiel de la leptine dans un système indépendant de la réponse immune acquise contrôlée par les lymphocytes T et B. Pour cela, nous avons utilisé le modèle de l'arthrite induite par Zymosan A (ZIA). Dans ce modèle, le Zymosan A est injecté de manière intra-articulaire dans un genou. Le genou contro-latéral est injecté avec une solution saline et sert de contrôle. Le Zymosan A est un ligand du récepteur Toll 2 (Toll-like receptor 2 ou TLR2) et un activateur de la voie alterne du complément. Par conséquent, le Zymosan A induit une arthrite aiguë en activant la réponse immune innée de manière locale [88, 89]. Les genoux de souris *ob/ob* et *db/db*, de même que de souris contrôles ont été injectées avec du Zymosan A. Nous avons mesuré l'inflammation articulaire grâce à une méthode isotopique (incorporation de technecium). Les dégâts articulaires ont été évalués grâce à des examens histologiques effectués aux jours 3, 14 et 21 après l'induction de l'arthrite. Les taux circulants d'IL-6 et de sérum amyloïde A, une protéine de la phase aiguë, ont été mesurés pour déterminer la réponse inflammatoire systémique. Contrairement aux résultats observés dans le modèle AIA, nous montrons dans le modèle ZIA que les souris *ob/ob* et *db/db* présentent une résolution retardée de l'arthrite avec une augmentation de la réponse inflammatoire systémique en comparaison avec les souris contrôles. De plus, les souris *ob/ob* et *db/db* ont des lésions histologiques plus sévères. Les taux sériques de corticostérone sont plus élevés chez des souris *ob/ob* que chez les contrôles. Ces résultats indiquent que la déficience en leptine affecte la réponse inflammatoire en réponse à l'injection articulaire de Zymosan A. Compte tenu de l'élévation des taux endogènes de glucocorticoïdes chez les souris déficientes en leptine, il est possible que des phénomènes inflammatoires associés à l'arthrite auraient pu être encore plus importants en l'absence d'hypercorticostéronémie.

Conclusions

La leptine est une cytokine (hormone) dont les effets varient suivant s'il s'agit d'un modèle de réponse immune innée ou acquise. Dans le cas d'un modèle basé sur la réponse acquise tel que l'arthrite induite par l'antigène, la leptine a plutôt un effet anti-inflammatoire. Chez les souris *ob/ob* et *db/db*, la prolifération des lymphocytes T isolés à partir des ganglions lymphatiques inguinaux est diminuée avec également une diminution de production de cytokines de type Th1 et une augmentation de production d'IL-10 en réponse à la stimulation *ex vivo* par l'antigène. Les taux circulants d'anticorps anti-mBSA sont aussi diminués chez les souris déficientes en leptine ou en son récepteur après immunisation. Ces observations sont probablement liées avec une déficience des réponses immunes acquises chez les animaux déficients en leptine ou en son récepteur se caractérisant par une diminution de la taille et de la cellularité du thymus, une lymphopénie, et une diminution de taille des organes lymphoïdes secondaires. Une immunodéficience est aussi rapportée chez les patients obèses ayant une mutation de gène codant pour la leptine ou son récepteur. Une partie de ces observations *in vivo* pourrait probablement être liée à des effets indirects de la leptine, en particulier sur la production de corticostérone mais aussi à d'autres anomalies endocriniennes.

Au contraire, dans l'arthrite induite par l'injection articulaire de Zymosan A, les souris *ob/ob* et *db/db* présentent une résolution retardée de la réponse inflammatoire locale et systémique suggérant que la leptine possède des propriétés anti-inflammatoires. Cet effet modulateur de la leptine dans l'inflammation induite en réponse à la stimulation de la réponse innée est en accord avec les résultats rapportés chez des souris *ob/ob* après injections de LPS ou de TNF- α . Le mécanisme anti-inflammatoire de la leptine dans les modèles de réponse innée n'est pas élucidé. La leptine pourrait avoir des effets anti-inflammatoires directes, notamment en stimulant la production de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1, une molécule anti-inflammatoire, par des monocytes/macrophages en culture. Toutefois, comme discuté plus haut, il pourrait aussi s'agir d'effets indirectes de la leptine qui restent encore à définir.

References:

1. Gaucher, E.A., M.M. Miyamoto, and S.A. Benner, *Evolutionary, structural and biochemical evidence for a new interaction site of the leptin obesity protein*. Genetics, 2003. **163**(4): p. 1549-53.
2. Friedman, J.M. and J.L. Halaas, *Leptin and the regulation of body weight in mammals*. Nature, 1998. **395**(6704): p. 763-70.
3. Baumann, H., et al., *The full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996. **93**(16): p. 8374-8.
4. Fei, H., et al., *Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. **94**(13): p. 7001-5.
5. Halaas, J.L., et al., *Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene*. Science, 1995. **269**(5223): p. 543-6.
6. Zhang, Y., et al., *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. Nature, 1994. **372**(6505): p. 425-32.
7. Phillips, M.S., et al., *Leptin receptor missense mutation in the fatty Zucker rat*. Nat Genet, 1996. **13**(1): p. 18-9.
8. Clement, K., et al., *A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction*. Nature, 1998. **392**(6674): p. 398-401.
9. Strobel, A., et al., *A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity*. Nat Genet, 1998. **18**(3): p. 213-5.
10. Jin, L., et al., *Leptin and leptin receptor expression in normal and neoplastic human pituitary: evidence of a regulatory role for leptin on pituitary cell proliferation*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(8): p. 2903-11.
11. Bado, A., et al., *The stomach is a source of leptin*. Nature, 1998. **394**(6695): p. 790-3.
12. Wang, J., et al., *A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat*. Nature, 1998. **393**(6686): p. 684-8.
13. Bonnet, M., et al., *Mammary leptin synthesis, milk leptin and their putative physiological roles*. Reprod Nutr Dev, 2002. **42**(5): p. 399-413.
14. Dumond, H., et al., *Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(11): p. 3118-29.

15. Margetic, S., et al., *Leptin: a review of its peripheral actions and interactions*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2002. **26**(11): p. 1407-33.
16. Considine, R.V., et al., *Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans*. N Engl J Med, 1996. **334**(5): p. 292-5.
17. Ahima, R.S. and J.S. Flier, *Leptin*. Annu Rev Physiol, 2000. **62**: p. 413-37.
18. Fantuzzi, G. and R. Faggioni, *Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis*. J Leukoc Biol, 2000. **68**(4): p. 437-46.
19. Takeda, S., et al., *Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system*. Cell, 2002. **111**(3): p. 305-17.
20. Konstantinides, S., et al., *Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity*. J Clin Invest, 2001. **108**(10): p. 1533-40.
21. Trayhurn, P., *Thermoregulation in the diabetic-obese (db/db) mouse. The role of non-shivering thermogenesis in energy balance*. Pflugers Arch, 1979. **380**(3): p. 227-32.
22. Moschos, S., J.L. Chan, and C.S. Mantzoros, *Leptin and reproduction: a review*. Fertil Steril, 2002. **77**(3): p. 433-44.
23. Holness, M.J., M.J. Munns, and M.C. Sugden, *Current concepts concerning the role of leptin in reproductive function*. Mol Cell Endocrinol, 1999. **157**(1-2): p. 11-20.
24. Ozata, M., I.C. Ozdemir, and J. Licinio, *Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(10): p. 3686-95.
25. Faggioni, R., K.R. Feingold, and C. Grunfeld, *Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition*. Faseb J, 2001. **15**(14): p. 2565-71.
26. Pecoits-Filho, R., et al., *Soluble leptin receptors and serum leptin in end-stage renal disease: relationship with inflammation and body composition*. Eur J Clin Invest, 2002. **32**(11): p. 811-7.
27. Bjorbaek, C., et al., *Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance*. Mol Cell, 1998. **1**(4): p. 619-25.

28. Martin-Romero, C. and V. Sanchez-Margalet, *Human leptin activates PI3K and MAPK pathways in human peripheral blood mononuclear cells: possible role of Sam68*. Cell Immunol, 2001. **212**(2): p. 83-91.
29. Heinrich, P.C., et al., *Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation*. Biochem J, 2003. **374**(Pt 1): p. 1-20.
30. Xiao, E., et al., *Leptin modulates inflammatory cytokine and neuroendocrine responses to endotoxin in the primate*. Endocrinology, 2003. **144**(10): p. 4350-3.
31. Bennett, B.D., et al., *A role for leptin and its cognate receptor in hematopoiesis*. Curr Biol, 1996. **6**(9): p. 1170-80.
32. Mikhail, A.A., et al., *Leptin stimulates fetal and adult erythroid and myeloid development*. Blood, 1997. **89**(5): p. 1507-12.
33. Matarese, G., *Leptin and the immune system: how nutritional status influences the immune response*. Eur Cytokine Netw, 2000. **11**(1): p. 7-14.
34. Busso, N., et al., *Leptin signaling deficiency impairs humoral and cellular immune responses and attenuates experimental arthritis*. J Immunol, 2002. **168**(2): p. 875-82.
35. Howard, J.K., et al., *Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob mice*. J Clin Invest, 1999. **104**(8): p. 1051-9.
36. Lord, G.M., et al., *Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression*. Nature, 1998. **394**(6696): p. 897-901.
37. Gainsford, T., et al., *Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996. **93**(25): p. 14564-8.
38. Caldefie-Chezet, F., et al., *Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophil bactericidal action?* J Leukoc Biol, 2001. **69**(3): p. 414-8.
39. Sanna, V., et al., *Leptin surge precedes onset of autoimmune encephalomyelitis and correlates with development of pathogenic T cell responses*. J Clin Invest, 2003. **111**(2): p. 241-50.
40. Coleman, D.L. and D.L. Burkart, *Plasma corticosterone concentrations in diabetic (db) mice*. Diabetologia, 1977. **13**(1): p. 25-6.
41. Guillaume-Gentil, C., et al., *Abnormal regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the genetically obese fa/fa rat*. Endocrinology, 1990. **126**(4): p. 1873-9.

42. Takeshita, N., T. Yoshino, and S. Mutoh, *Possible involvement of corticosterone in bone loss of genetically diabetic db/db mice*. *Horm Metab Res*, 2000. **32**(4): p. 147-51.
43. Goujon, E., et al., *Adrenalectomy enhances pro-inflammatory cytokines gene expression, in the spleen, pituitary and brain of mice in response to lipopolysaccharide*. *Brain Res Mol Brain Res*, 1996. **36**(1): p. 53-62.
44. Stenberg, V.I., et al., *Negative endocrine control system for inflammation in rats*. *Agents Actions*, 1990. **29**(3-4): p. 189-95.
45. Licinio, J., et al., *Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function*. *Nat Med*, 1997. **3**(5): p. 575-9.
46. Grunfeld, C., et al., *Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters*. *J Clin Invest*, 1996. **97**(9): p. 2152-7.
47. Faggioni, R., et al., *IL-1 beta mediates leptin induction during inflammation*. *Am J Physiol*, 1998. **274**(1 Pt 2): p. R204-8.
48. Landman, R.E., et al., *Endotoxin stimulates leptin in the human and nonhuman primate*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(3): p. 1285-91.
49. Maruna, P., et al., *Serum leptin levels in septic men correlate well with C-reactive protein (CRP) and TNF-alpha but not with BMI*. *Physiol Res*, 2001. **50**(6): p. 589-94.
50. Arnalich, F., et al., *Relationship of plasma leptin to plasma cytokines and human survival in sepsis and septic shock*. *J Infect Dis*, 1999. **180**(3): p. 908-11.
51. Bornstein, S.R., et al., *Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm, in cortisol and leptin secretion*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. **83**(1): p. 280-3.
52. Torpy, D.J., S.R. Bornstein, and G.P. Chrousos, *Leptin and interleukin-6 in sepsis*. *Horm Metab Res*, 1998. **30**(12): p. 726-9.
53. Bornstein, S.R., et al., *Circulating leptin levels during acute experimental endotoxemia and antiinflammatory therapy in humans*. *J Infect Dis*, 1998. **178**(3): p. 887-90.
54. Yarasheski, K.E., et al., *Serum leptin concentrations in human immunodeficiency virus-infected men with low adiposity*. *Metabolism*, 1997. **46**(3): p. 303-5.
55. Koc, E., et al., *Serum leptin levels and their relationship to tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in neonatal sepsis*. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2003. **16**(9): p. 1283-7.

56. van Crevel, R., et al., *Decreased plasma leptin concentrations in tuberculosis patients are associated with wasting and inflammation*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(2): p. 758-63.
57. Hultgren, O.H. and A. Tarkowski, *Leptin in septic arthritis: decreased levels during infection and amelioration of disease activity upon its administration*. Arthritis Res, 2001. **3**(6): p. 389-94.
58. Palmer, G. and C. Gabay, *A role for leptin in rheumatic diseases?* Ann Rheum Dis, 2003. **62**(10): p. 913-5.
59. Faggioni, R., et al., *Leptin deficiency enhances sensitivity to endotoxin-induced lethality*. Am J Physiol, 1999. **276**(1 Pt 2): p. R136-42.
60. Faggioni, R., et al., *Reduced leptin levels in starvation increase susceptibility to endotoxic shock*. Am J Pathol, 2000. **156**(5): p. 1781-7.
61. Takahashi, N., W. Waelput, and Y. Guisez, *Leptin is an endogenous protective protein against the toxicity exerted by tumor necrosis factor*. J Exp Med, 1999. **189**(1): p. 207-12.
62. Yang, S.Q., et al., *Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. **94**(6): p. 2557-62.
63. Guebre-Xabier, M., et al., *Altered hepatic lymphocyte subpopulations in obesity-related murine fatty livers: potential mechanism for sensitization to liver damage*. Hepatology, 2000. **31**(3): p. 633-40.
64. Jaworek, J., et al., *Leptin protects the pancreas from damage induced by caerulein overstimulation by modulating cytokine production*. Pancreatology, 2002. **2**(2): p. 89-99.
65. Warzecha, Z., et al., *Influence of leptin administration on the course of acute ischemic pancreatitis*. J Physiol Pharmacol, 2002. **53**(4 Pt 2): p. 775-90.
66. Loffreda, S., et al., *Leptin regulates proinflammatory immune responses*. Faseb J, 1998. **12**(1): p. 57-65.
67. Plotkin, B.J., et al., *Immune responsiveness in a rat model for type II diabetes (Zucker rat, fa/fa): susceptibility to Candida albicans infection and leucocyte function*. J Med Microbiol, 1996. **44**(4): p. 277-83.
68. Mancuso, P., et al., *Leptin-deficient mice exhibit impaired host defense in Gram-negative pneumonia*. J Immunol, 2002. **168**(8): p. 4018-24.

69. Ottonello, L., et al., *Leptin as a uremic toxin interferes with neutrophil chemotaxis*. J Am Soc Nephrol, 2004. **15**(9): p. 2366-72.
70. Flier, J.S., *Lowered leptin slims immune response*. Nat Med, 1998. **4**(10): p. 1124-5.
71. Farooqi, I.S., et al., *Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency*. J Clin Invest, 2002. **110**(8): p. 1093-103.
72. Matarese, G., et al., *Leptin accelerates autoimmune diabetes in female NOD mice*. Diabetes, 2002. **51**(5): p. 1356-61.
73. Siegmund, B., H.A. Lehr, and G. Fantuzzi, *Leptin: a pivotal mediator of intestinal inflammation in mice*. Gastroenterology, 2002. **122**(7): p. 2011-25.
74. Matarese, G., et al., *Requirement for leptin in the induction and progression of autoimmune encephalomyelitis*. J Immunol, 2001. **166**(10): p. 5909-16.
75. Matarese, G., et al., *Leptin potentiates experimental autoimmune encephalomyelitis in SJL female mice and confers susceptibility to males*. Eur J Immunol, 2001. **31**(5): p. 1324-32.
76. Tarzi, R.M., et al., *Leptin-deficient mice are protected from accelerated nephrotoxic nephritis*. Am J Pathol, 2004. **164**(2): p. 385-90.
77. Batocchi, A.P., et al., *Leptin as a marker of multiple sclerosis activity in patients treated with interferon-beta*. J Neuroimmunol, 2003. **139**(1-2): p. 150-4.
78. Chatzantoni, K., et al., *Leptin and its soluble receptor in plasma of patients suffering from remitting-relapsing multiple sclerosis (MS) In vitro effects of leptin on type-1 and type-2 cytokine secretion by peripheral blood mononuclear cells, T-cells and monocytes of MS patients*. J Autoimmun, 2004. **23**(2): p. 169-77.
79. Garcia-Gonzalez, A., et al., *Serum leptin levels in women with systemic lupus erythematosus*. Rheumatol Int, 2002. **22**(4): p. 138-41.
80. Kotulska, A., et al., *A decreased serum leptin level in patients with systemic sclerosis*. Clin Rheumatol, 2001. **20**(4): p. 300-2.
81. Evereklioglu, C., et al., *Serum leptin concentration is increased in patients with Behcet's syndrome and is correlated with disease activity*. Br J Dermatol, 2002. **147**(2): p. 331-6.
82. Bokarewa, M., et al., *Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2003. **62**(10): p. 952-6.

83. Anders, H.J., et al., *Leptin serum levels are not correlated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis*. Metabolism, 1999. **48**(6): p. 745-8.
84. Nishiya, K., et al., [*Serum leptin levels in patients with rheumatoid arthritis are correlated with body mass index*]. Rinsho Byori, 2002. **50**(5): p. 524-7.
85. Tokarczyk-Knapik, A., M. Nowicki, and J. Wyroslak, [*The relation between plasma leptin concentration and body fat mass in patients with rheumatoid arthritis*]. Pol Arch Med Wewn, 2002. **108**(2): p. 761-7.
86. Fraser, D.A., et al., *Decreased CD4+ lymphocyte activation and increased interleukin-4 production in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients after acute starvation*. Clin Rheumatol, 1999. **18**(5): p. 394-401.
87. Fraser, D.A., et al., *Reduction in serum leptin and IGF-1 but preserved T-lymphocyte numbers and activation after a ketogenic diet in rheumatoid arthritis patients*. Clin Exp Rheumatol, 2000. **18**(2): p. 209-14.
88. Keystone, E.C., et al., *Zymosan-induced arthritis: a model of chronic proliferative arthritis following activation of the alternative pathway of complement*. Arthritis Rheum, 1977. **20**(7): p. 1396-1401.
89. Takeuchi, O. and S. Akira, *Toll-like receptors; their physiological role and signal transduction system*. Int Immunopharmacol, 2001. **1**(4): p. 625-35.