



HAL
open science

Implication du tissu adipeux dans les pathologies infectieuses à rechute

Yassina Bechah

► **To cite this version:**

Yassina Bechah. Implication du tissu adipeux dans les pathologies infectieuses à rechute. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04133076

HAL Id: dumas-04133076

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04133076>

Submitted on 19 Jun 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.

Implication du tissu adipeux dans les pathologies infectieuses à rechute

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 14 Juin 2023

Par Madame Yassina BECHAH

Née le 15 mai 1978 à El Hadjadj (ALGÉRIE)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de BIOLOGIE MÉDICALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GUIEU Régis

Président

Monsieur le Professeur MEGE Jean-Louis

Directeur

Monsieur le Professeur LAGIER Jean-Christophe

Assesseur

Madame le Professeur BARDIN Nathalie

Assesseur

Implication du tissu adipeux dans les pathologies infectieuses à rechute

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 14 Juin 2023

Par Madame Yassina BECHAH

Née le 15 mai 1978 à El Hadjadj (ALGÉRIE)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de BIOLOGIE MÉDICALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GUIEU Régis

Président

Monsieur le Professeur MEGE Jean-Louis

Directeur

Monsieur le Professeur LAGIER Jean-Christophe

Assesseur

Madame le Professeur BARDIN Nathalie

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
Asseseurs :		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC	:	Pr. Gabrielle SARLON
➤ Développement DPC	:	Pr. Frédéric CASTINETTI Pr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur : **Pr. Jean-Michel VITON**

Chargés de mission

▪ PASS - LAS	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Pr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Patrick DESSI
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Lily BLANC-PACCHIONI

ÉCOLE DE MEDECINE DENTAIRE

Directeur	:	Pr. Bruno FOTI
Directeurs adjoints	:	Pr. Michel RUQUET
	:	Pr. Anne RASKIN
Chargés de mission		
▪ Formation initiale	:	Pr. Michel RUQUET
▪ Recherche	:	Pr. Anne RASKIN
▪ Formation continue	:	Pr. Frédéric BUKIET
▪ Relations internationales	:	Pr. Hervé TASSERY
▪ Internat et diplômes d'études spécialisées	:	Pr. Virginie MONNET-CORTI
▪ Affaires générales	:	Dr. Alain TOSELLO

ÉCOLE DE MAIEUTIQUE

Directrice	:	Madame Carole ZAKARIAN
Chargés de mission		
▪ 1 ^{er} cycle	:	Madame Estelle BOISSIER
▪ 2 ^{ème} cycle	:	Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur	:	Pr. Laurent BENSOUSSAN
Directrice Adjointe	:	Pr. Valérie AGHABABIAN

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur	:	Pr. Sébastien COLSON
------------------	---	-----------------------------

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DELARQUE Alain
	ALBANESE Jacques		DEVIN Robert
	ALDIGHIERI René		DEVRED Philippe
	ALESSANDRINI Pierre		DJIANE Pierre
	ALLIEZ Bernard		DONNET Vincent
	AQUARON Robert		DUCASSOU Jacques
	ARGEME Maxime		DUFOUR Michel
	ASSADOURIAN Robert		DUMON Henri
	AUFFRAY Jean-Pierre		DURAND Jean-Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		ENJALBERT Alain
	AZORIN Jean-Michel		FAUGERE Gérard
	BAILLE Yves		FAVRE Roger
	BARDOT Jacques		FIECHI Marius
	BARDOT André		FARNARIER Georges
	BERARD Pierre		FIGARELLA Jacques
	BERGOIN Maurice		FIGARELLA-BRANGER Dominique
	BERLAND Yvon		FONTES Michel
	BERNARD Dominique		FRANCES Yves
	BERNARD Jean-Louis		FRANCOIS Georges
	BERNARD Pierre-Marie		FUENTES Pierre
	BERTRAND Edmond		GABRIEL Bernard
	BISSET Jean-Pierre		GALINIER Louis
	BLANC Bernard		GALLAIS Hervé
	BLANC Jean-Louis		GAMERRE Marc
	BOLLINI Gérard		GARCIN Michel
	BONGRAND Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BONNEAU Henri		GAUTHIER André
	BONNOIT Jean		GERARD Raymond
	BORY Michel		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BOTTA Alain		GIUDICELLI Sébastien
	BOTTA-FRIDLUND Daniëlle		GOUDARD Alain
	BOUBLI Léon		GOUIN François
	BOURGEADE Augustin		GRILLO Jean-Marie
	BOUVENOT Gilles		GRIMAUD Jean-Charles
	BOUYALA Jean-Marie		GRISOLI François
	BREMOND Georges		GROULIER Pierre
	BRICOT René		GUYS Jean-Michel
	BRUNET Christian		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BUREAU Henri		HARLE Jean-Robert
	CAMBOULIVES Jean		HASSOUN Jacques
	CANNONI Maurice		HEIM Marc
	CARTOUZOU Guy		HOUEL Jean
	CAU Pierre		HUGUET Jean-François
	CHABOT Jean-Michel		JAQUET Philippe
	CHAMLIAN Albert		JAMMES Yves
	CHARPIN Denis		JOUVE Paulette
	CHARREL Michel		JUHAN Claude
	CHAUVEL Patrick		JUIN Pierre
	CHOUX Maurice		KAPHAN Gérard
	CIANFARANI François		KASBARIAN Michel
	CLAVERIE Jean-Michel		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CLEMENT Robert		LACHARD Jean
	COMBALBERT André		LAFFARGUE Pierre
	CONTE-DEVOLX Bernard		LAUGIER René
	CORRIOL Jacques		LE TREUT Yves
	COULANGE Christian		LEGRE Régis
	CURVALE Georges		LEVY Samuel
	DALMAS Henri		LOUCHET Edmond
	DE MICO Philippe		LOUIS René
	DELPERO Jean-Robert		LUCIANI Jean-Marie
	DESSEIN Alain		MAGALON Guy

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PANUEL Michel
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RAOULT Didier
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
TRIGLIA Jean-Michel
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021

EMERITAT**2020**

M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

2021

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

2020**2022**

Mme le Professeur	FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
M. le Professeur	HARLE Jean-Robert	31/08/2025
M. le Professeur	PANUEL Michel	31/08/2025
M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2023
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2023
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2023
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2023
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2023
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2023
M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2023
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2023
M. le Professeur	DEJOU Jacques	31/08/2023
M. le Professeur	HUE Olivier	31/08/2023

DOCTEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990		DOCTEURS HONORIS CAUSA
MM. les Professeurs		J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991		
MM. les Professeurs		J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992		
MM. les Professeurs		H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994		
MM. les Professeurs		G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995		
MM. les Professeurs		D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997		
MM. les Professeurs		C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998		
MM. les Professeurs		O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999		
MM. les Professeurs		J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000		
MM. les Professeurs		D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001		
MM. les Professeurs		P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002		
MM. les Professeurs		M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003		
M. le Professeur Sir		T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004		
M. le Professeur		M. DAKE (U.S.A.)
2005		
M. le Professeur		L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006		
M. le Professeur		A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007		
M. le Professeur		S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre Surnombre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel Retraite au 2/11/2022
BARLIER-SETTI Anne
BARLOGIS Vincent
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BELIARD-LASSERRE Sophie
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BEROUD Christophe
BERTRAND Baptiste
BERTUCCI François
BEYER-BERJOT Laura
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BOISSIER Romain
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETTELE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CERMOLACCE Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric

COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
DAUMAS Aurélie
DAVID Thierry
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DENIS Danièle Surnombre
DEVILLIER Raynier
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikael
EUSEBIO Alexandre
FABRE Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAURE Alice
FELICIAN Olivier
FENOLLAR Florence
FLECHER Xavier
FOUILLOUX Virginie
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane disponibilité
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GONZALEZ Jean- Michel
GAILLON Thomas
GRANEL/REY Brigitte
GRANDVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GROB Jean-Jacques Retraite au 1/10/2022
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent

HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HOUVENAEGHEL Gilles
HRAIECH Sami
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIELLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas disponibilité
LOOSVELD Marie
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre disponibilité
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia
PAGANELLI Franck
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PESENTI Sébastien
PETIT Philippe
PHAM Thao

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	ROUDIER Jean	VALERO René
PIQUET Philippe	SALAS Sébastien	VAROQUAUX Arthur Damien
PIRRO Nicolas	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VELLY Lionel
POINSO François	SCAVARDA Didier	VEY Norbert
RACCAH Denis	SCHLEINITZ Nicolas	VIDAL Vincent
RADULESCO Thomas	SEBAG Frédéric	VIENS Patrice
RANQUE Stéphane	SIELEZNEFF Igor	VILLANI Patrick
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VITON Jean-Michel
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	VITTON Véronique
REYNAUD Rachel	SUISSA Laurent	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
RICHARD/LALLEMAND Marie-Alet	TAIEB David	VIVIER Eric
RICHERI Raphaëlle	THOMAS Pascal	XERRI Luc
ROCHE Pierre-Hugues	THUNY Franck	ZIELESKIEWICZ Laurent
ROCH Antoine	TOSELLO Barthélémy	
ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
ROLL Patrice	TROPIANO Patrick	
ROSSI Dominique	<i>TSIMARATOS Michel détachement</i>	
ROSSI Pascal	TURRINI Olivier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
COLSON Sébastien
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS MEDECINE GENERALE

BARGIER Jacques
JANCZEWSKI Aurélie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BOURVIS Nadège

Secrétariat Général - RH

MAJ 01.09.2022

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	GAUDRY Marine	ROMANET Pauline
APPAY Romain	GELSI/BOYER Véronique	SABATIER Renaud
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BEGE Thierry	GOURIET Frédérique	SAULTIER Paul
BENYAMINE Audrey	GUERIN Carole	SAVEANU Alexandru
BIRNBAUM David	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
BOBOT Mickael	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
BONINI Francesca	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
BOUCRAUT Joseph	HABERT Paul	TOGA Isabelle
BOULAMERY Audrey	HAUTIER Aurélie	TOMASINI Pascale
BOULLU/CIOCCA Sandrine	IBRAHIM KOSTA Manal	TROUDE Lucas
BOUSSEN Salah Michel	JALOUX Charlotte	TROUSSE Delphine
BUFFAT Christophe	JARROT Pierre-André	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	VELY Frédéric
CARRON Romain	L'OLLIVIER Coralie	VENTON Geoffroy
CASSAGNE Carole	LABIT-BOUVIER Corinne	VION-DURY Jean
CHAUDET Hervé	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	ZATTARA/CANNONI Hélène
CHRETIEN Anne-Sophie	LAGARDE Stanislas	
COZE Carole	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	
CUNY Thomas	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	LAMBERT Isabelle	
DALES Jean-Philippe	LENOIR Marien	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle (<i>disponibilité</i>)	MAAROUF Adil	
DEHARO Pierre	MACAGNO Nicolas	
DELLIAUX Stéphane	MALISSEN Nausicaa	
DELTEIL Clémence	MAUES DE PAULA André	
DESPLAT/JEGO Sophie	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MORAND-HUGGET Aurélie	
DUONSEIL Pauline	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUFOUR Jean-Charles	NINOVE Laetitia	
ELDIN Carole	NOUGAIREDE Antoine	
FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile	
FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie	
FROMNOT Julien	ROBERT Philippe	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	RUEL Jérôme
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MEZOUAR Soraya	THIRION Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte retraite au 1/10/2022	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
JEGO SABLIER Maëva

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BERNAL Alexis	ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
FIERLING Thomas	THERY Didier
FORTE Jenny	
MITILIAN Eva	

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
MORIN-GALFOUT Sara
ROMAN Christophe

TRINQUET Laure
VILLA Milène

CDI LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES ET DE LA READAPTION

FORMATION ERGOTHERAPIE

BLANC Catheline
DESPRES Géraldine
GIRAUDIER Anaïs
PAVE Julien

FORMATION PODOLOGIE

GRIFFON Patricia
PETITJEAN Aurélie

FORMATION ORTHOPTIE

MONTICOLO Chloé

FORMATION MASSO-KINESITHERAPIE

AUTHIER Guillaume
CAORS Béatrice
CHAULLET Karine
ERCOLANO Bruno
HENRY Joannie
HOUDANT Benjamin
MIRAPEIX Sébastien
MULLER Philippe
ROSTAGNO Stéphan

CDD LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

CHAYS-AMANIA Audrey

CDD LRU TEMPS PLEIN ANGLAIS

GILSINN Amanda

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

SACHAU-CARCEL Géraldine

CDI LRU ECOLE DE MAÏEUTIQUE

CLADY Emilie
FREMONDIERE Pierre
MATTEO Caroline
MONLEAU Sophie
MUSSARD-HASSLER Pascale
RIQUET Sébastien
ZAKARIAN Carole

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

APPAY Romain (MCU-PH)
DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)
ZIELESKIEWICZ Laurent (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

SACHAU-CARCEL Géraldine (ATER)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
 ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

DEHARO Pierre (MCU PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)
 MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

FAURE Alice (PU PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 PESENTI Sébastien (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement

DARIEL Anne (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

LENOIR Marien (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
JALOUX Charlotte (MCU PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GAUDRY Marine (MCU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GONZALEZ Jean-Michel (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH) Retraite au 1/10/2022
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH) Disponibilité
NGYUEN Karine (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF) Retraite au 1/10/2022

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 JARROT Pierre-André (MCU PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 DEVILLIER Raynier (PU PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 LOOSVELD Marie (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)
 VENTON (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

DELTEIL Clémence (MCU PH)
 TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

GERBEAUX Patrick (PU PH)
KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH) Disponibilité

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

JEGO SABLIER Maëva (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BERNAL Alexis (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

MITILIAN Eva (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

NUTRITION 4404

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

MEZOUAR Soraya (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

*DENIS Danièle (PU-PH) Surnombre***OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

RADULESCO Thomas (PU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

BOBOT Mickael (MCU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

GRAILLON Thomas (PU PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

TROUDE Lucas (MCU-PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

BOURVIS Nadège (PR associée)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

MORAND-HUGGET Aurélie (MCU-PH)

SAULTIER Paul (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903*BAILLY Daniel (PU-PH) Retraite au 2/11/2022*

CERMOLACCE Michel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RHUMATOLOGIE 5001**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

HABERT Paul (MCU PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804*AMBROSI Pierre (PU-PH) Sumombre*

DAUMAS Aurélie (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 HRAIECH Sami (PU-PH)
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 BOISSIER Romain (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

SCIENCES DE LA REEDUCATION ET READAPTATION 91

REVIS Joana (PAST)

AUTHIER Guillaume
 BLANC Catheline
 CAORS Béatrice
 CHAULLET Karine
 ERCOLANO Bruno
 GRIFFON Patricia
 GIRAUDIER Anaïs
 GRIFFON Patricia
 HENRY Joannie
 HOUDANT Benjamin
 MIRAPEIX Sébastien
 MONTICOLO Chloé
 MULLER Philippe
 PAVE Julien
 PETITJEAN Aurélie
 ROSTAGNO Stéphane

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

MAÏEUTIQUE 90

CLADY Emilie
 FREMONDIERE Pierre
 MATTEO Caroline
 MONLEAU Sophie
 MUSSARD-HASSLER Pascale
 REPELLIN David
 RIQUET Sébastien
 ZAKARIAN Carole

SCIENCES INFIRMIERES 92

COLSON Sébastien (PR)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 VILLA Milène (MAST)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE 56-01

CAMOIN Ariane (MCU-PH)
 GAUBERT Jacques (MCU-PH)

BLANCHET Isabelle (MCF ASS)

CHIRURGIE ORALE; PARODONTOLOGIE; BIOLOGIE ORALE 57-01

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)

CAMPANA Fabrice (MCU-PH)
 CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)

ANTEZACK Angéline (MCU-PH)

PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE 56-02

FOTI Bruno (PU-PH)
 LE GALL Michel (PU-PH)

LAN Romain (MCU-PH)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01

TERRER Elodie (PU-PH)

ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH)
 GIRAUD Thomas (MCU-PH)
 GIRAudeau Anne (MCU-PH)
 GUIVARC'H Maud (MCU-PH)
 JACQUOT Bruno (MCU-PH)
 LABORDE Gilles (MCU-PH)
 LAURENT Michel (MCU-PH)
 MAILLE Gérald (MCU-PH)

MENSE Chloé (MCU-PH)
 SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)

BALLESTER Benoît (MCF ASS)
 CASAZZA Estelle (MCF ASS)

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

M. le Professeur Regis GUIEU,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous exprime ma profonde gratitude.

M. le Professeur Jean-Louis MEGE,

Merci de me faire l'honneur d'avoir dirigé cette thèse et de m'avoir toujours soutenue. Votre bienveillance et vos conseils m'ont été fort précieux et considérables dans l'accomplissement de ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon estime et ma gratitude.

M. le Professeur Jean-Christophe LAGIER,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse, et de l'attention que vous y porterez. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde considération.

Mme le Professeur Nathalie BARDIN,

Merci d'avoir accepté de faire partie des membres de ce jury. Je vous remercie pour votre implication dans ma formation. Votre présence au sein de ce jury est pour moi un plaisir. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde considération.

A M. Christian CAPO

Vous êtes un vrai ami sur qui j'ai toujours pu compter. Votre rencontre m'a permis d'apprendre énormément à vos côtés durant toutes ces années. Merci pour votre soutien, votre disponibilité et votre gentillesse. Tous les mots ne sauront exprimer ma reconnaissance.

A M. Vincent AUDIBERT et Mme Amandine CONSALES (RH-INSERM, PACA)

Merci d'avoir cru à mon projet de reprise d'études et de m'avoir soutenue. Il y a des choses dans une vie que l'on ne peut oublier.

A ma famille,

A mes parents,

Merci pour votre amour et pour votre confiance sans faille tout au long de ma vie. Je vous dois ce que je suis.

A ma mère,

*C'est avec une joie immense que je dédie cette thèse à **ma défunte mère** pour son affection inépuisable et ses précieux conseils.*

A cette mère tolérante et compatissante qui m'a élevée dans l'amour de son prochain et le respect de tout le monde, je t'aimerai toujours.

Merci pour ce que tu nous as enseignés, cela nous guide chaque jour, pour m'avoir toujours incitée à aller le plus loin possible.

A mon père,

Cher papa, merci d'être toujours là pour moi et pour tes encouragements.

A ma sœur,

Ma complice de tout moment, ma meilleure amie, tu es bien plus qu'une sœur. Je sais que j'aurai toujours quelqu'un sur qui compter, tu nous facilites toutes les tâches de la vie. Merci pour ta présence, ta disponibilité et ton soutien

A mes frères,

Vous m'avez toujours soutenue pendant toutes mes études, je vous remercie pour vos encouragements et votre bienveillance.

A ma grand-mère et ma tante,

Vous avez toujours beaucoup comptées pour moi. Merci pour tout ce que vous m'avez donné, votre amour est une chance pour moi. Vous resterez toujours dans mon cœur.

A Mon oncle Djamel

Merci de m'avoir soutenue dès mes débuts et de m'avoir fait grandir dans la conviction que tout est réalisable quand on le veut. Avec ma plus grande affection.

A mes amis,

Je remercie mes amis de toujours : Malgo, Najoua, Soso, Lynda³, Kiram, Line, Syrine, Karima, Fouzia, Annick, Lamia, Saïd, Saber, Abdoul, Yacine, Abdenour, Souad, Emilie, qui ont toujours été là pour moi. Leur soutien inconditionnel et leurs encouragements ont été d'une grande aide. Je vous présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.

A mes co-internes,

Lucille, Clara, Maxime, Sarah, Yacine, Julia, Mathilde, Cléa, Endrit, Maëlle, Yanis, Hugo, Laurine, Paul, Camille, Marceau, Alizée, Sylvia, Lucas, Marc-Antoine et tous les autres que j'ai rencontrés, vous êtes des personnes formidables. J'ai apprécié les moments passés ensemble, ainsi que vos qualités humaines. Je vous exprime ma profonde tendresse.

Aux Bio que j'ai rencontrés

Anne-Marie, Mathieu, Christophe, Elise, Xavier, Daniel, José, Joseph, Philippe, Abdo, Momo, merci pour vos conseils et sympathie.

Aux Techniciens que j'ai rencontrés

Aiman, Faehd, Aurélie, Florence, Mika, Laure, Hortensia, Joëlle, Emilie, Patricia², Laurence, Claude, Audrey, Stéphanie, Christian, Pierre, Philippe, Jean-Claude, Maeva, Assia, Momo, Anwar, Oussama, Patrick, merci pour votre accueil et sympathie.

TABLE DES MATIERES

Partie I. Les tissus adipeux	4
1. Introduction	5
2. Différents types de tissu adipeux	5
2.1. Tissu adipeux blanc	5
2.1.1. Tissu adipeux blanc sous-cutané.....	5
2.1.2. Tissu adipeux blanc viscéral.....	6
2.2. Tissu adipeux brun	7
3. Origine du tissu adipeux	8
4. Développement embryonnaire du tissu adipeux	9
5. Composition du tissu adipeux	10
6. Fraction de stroma vasculaire (FSV)	12
7. Concept d’adipokines	15
8. Différentes adipokines secrétées par le tissu adipeux	17
8.1. Adipokines pro-inflammatoires.....	18
8.1.1. Leptine.....	19
8.2.2. Résistine	20
8.2.3. Angiopoietin-like protein 2 (ANGPTL2)	21
8.2.4. Cytokines.....	22
a. TNF	22
b. IL-6	23
c. CCL-2	23
d. IL-18	24
8.2. Adipokines anti-inflammatoires.....	25
a. Adiponectine.....	25
b. Protéine secrétée liée à Frizzled 5 (sFRP5).....	26
Partie II. Tissu adipeux et maladies infectieuses	27
1. Virus de l’immunodéficience humaine	28
2. <i>Trypanosoma cruzi</i>	29
3. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	31
4. <i>Rickettsia prowazekii</i>	35
5. <i>Coxiella burnetii</i>	38
Partie III. Etude préliminaire sur l’effet	43
de la dexaméthasone sur le tissu adipeux	43
1. Hypothèse de travail	44
2. Matériels et Méthodes	44
2.1. Préparation de <i>C. burnetii</i>	44
2.2. Différenciation des adipocytes <i>in vitro</i>	45
2.3. Infection par <i>C. burnetii</i> des adipocytes différenciés <i>in vitro</i>	46
2.4. Traitement des adipocytes différenciés <i>in vitro</i> par la dexaméthasone	46
3. Résultats	47
3.1. Effet de <i>C. burnetii</i> et de la dexaméthasone sur la lipogenèse.....	47
IV. Conclusion/ Perspectives	48
Bibliographie	50
Abréviations	65

LISTE DES FIGURES

Figure 1.	L'aspect histologique du tissu adipeux.	6
Figure 2.	Représentation schématique d'un adipocyte blanc et d'un adipocyte brun	7
Figure 3.	La composition cellulaire du tissu adipeux	11
Figure 4.	Modulation phénotypique du tissu adipeux en fonction du statut physiopathologique	12
Figure 5.	Schéma illustratif des principales fonctions du tissu adipeux	17
Figure 6.	Présence de <i>T. cruzi</i> au sein des adipocytes	31
Figure 7.	Détection de <i>M. tuberculosis</i> au sein du tissu adipeux.....	33
Figure 8.	L'effet de l'isoniazide et de pyrazinamide sur <i>M. tuberculosis</i> au sein des adipocytes	34
Figure 9.	Immunodétection et isolement de <i>R. prowazekii</i> à partir du tissu adipeux 4 mois après l'infection primaire.	36
Figure 10.	Lésions pulmonaires après réactivation de l'infection primaire à <i>R. prowazekii</i> ..	36
Figure 11.	Devenir de <i>C. burnetii</i>	39
Figure 12.	Différenciation des adipocytes <i>in vitro</i>	45
Figure 13.	Méthodologie expérimentale	46
Figure 14.	Effet de l'infection à <i>C. burnetii</i> et le traitement à la dexaméthasone sur la lipogenèse	47

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Les différents types de tissu adipeux et leur origine embryonnaire.	8
Tableau 2. Les différentes molécules secrétées par le tissu adipeux	14
Tableau 3. Exemples des récepteurs exprimés dans le tissu adipeux.....	16
Tableau 4. Sources de certaines adipokines clés.....	18
Tableau 5. Les copies d'ADN de <i>R. prowazekii</i> dans différents tissus de souris traitées ou non par doxycycline après réactivation de l'infection latente par la dexaméthasone. .	37

Partie I. Les tissus adipeux

1. Introduction

Le tissu adipeux a longtemps été considéré comme un simple tissu de stockage des lipides permettant de survivre à des épisodes d'apports caloriques limités. On s'est ensuite rendu compte qu'il interagit avec les autres tissus via la sécrétion de molécules bioactives¹, jouant ainsi un rôle dans diverses dysrégulations métaboliques et endocriniennes. Ces deux dernières décennies, il est apparu que le tissu adipeux peut être une cible et/ou un réservoir d'agents infectieux ou encore constituer une source abondante de cellules souches mésenchymateuses (CSMs) qui produisent des facteurs aux propriétés angiogéniques et immunomodulatrices² pouvant être utilisées en thérapie régénératrice.

Nous traiterons dans une première partie les différents types de tissu adipeux, l'origine du tissu adipeux, son développement embryonnaire, sa composition cellulaire et les différentes adipokines sécrétées par le tissu adipeux.

La deuxième partie portera sur les agents pathogènes qui utilisent le tissu adipeux comme cible/et ou réservoir.

Enfin, en troisième partie, nous exposerons nos résultats sur l'effet de l'infection à *Coxiella burnetii*, l'agent de la fièvre Q, et le traitement par la desaméthasone sur la lipogenèse des adipocytes différenciés *in vitro*.

2. Différents types de tissu adipeux

Chez les mammifères, deux types distincts de tissu adipeux sont décrits, le tissu adipeux blanc et le tissu adipeux brun.

2.1. Tissu adipeux blanc (Figure 1A)

Ce tissu représente environ 10 à 20% du poids de l'adulte³. La graisse blanche est répartie en deux types ou deux localisations⁴:

2.1.1. Tissu adipeux blanc sous-cutané

Il représente environ 80% de la masse adipeuse chez un adulte sain. Sa répartition varie en fonction de l'âge et du sexe. Il est localisé au niveau du pannicule adipeux sous-cutané (fœtus et nouveau-né). Il se situe surtout dans la partie supérieure du corps (épaule, nuque) chez l'homme, alors que, chez la femme, il se retrouve principalement dans la partie inférieure du corps (fesses, hanches et cuisses)⁵. Il se subdivise en deux couches physiologiquement différentes (sub-fascia et sous-fascia) séparées par le fascia superficialis (aponévrose superficielle de l'abdomen)⁶. Cependant, les travaux sur les différences entre ces deux dépôts

restent assez succincts. Le tissu adipeux blanc sous-cutané est considéré comme jouant un rôle important de structure et de stockage des triglycérides.

2.1.2. Tissu adipeux blanc viscéral

On le retrouve dans des régions plus profondes, en intrapéritonéal qui correspond au tissu qui entoure les viscères, et en rétro péritonéal, avec un rôle endocrinien. Les molécules secrétées par le tissu adipeux viscéral passent directement dans la circulation portale alors que celles secrétées par le tissu adipeux sous-cutané sont libérées dans la circulation sanguine.

Ces deux types de tissus présentent des différences aussi bien d'un point de vue morphologique et métabolique que d'un point de vue sécrétoire, ce qui montre que leur impact physiologique est notablement différent. De façon plus générale, le tissu adipeux blanc est la principale réserve énergétique de l'organisme : il stocke l'énergie sous forme de triglycérides durant la période d'excès calorique et la libère sous forme d'acides gras libres en période de jeûne ou lorsque l'organisme en a besoin (en cas par exemple d'efforts intensifs). Les cellules adipeuses synthétisent les triglycérides *de novo* à partir de glucose, processus appelé lipogénèse ou bien à partir d'acides gras captés dans la circulation sanguine, et c'est la lipolyse. L'ensemble de ces processus sont finement régulés par des hormones, des cytokines et d'autres facteurs impliqués dans le métabolisme énergétique.

Le tissu adipeux blanc assure également une fonction sécrétoire et endocrine, participant ainsi à plusieurs fonctions vitales. Il sécrète notamment et en grande quantité des acides gras, qui sont des substrats énergétiques pour l'organisme. Il sécrète également des peptides bioactifs, appelés adipokines, qui agissent localement via une voie autocrine et /ou paracrine (cytokines, facteurs de croissance)⁷ ou au niveau systémique via une voie endocrine (libération d'hormones telle la leptine par exemple).

Enfin, outre ses fonctions d'homéostasie énergétique, le tissu adipeux blanc est impliqué dans les fonctions neuroendocrines et les réactions inflammatoires et immunitaires⁸.

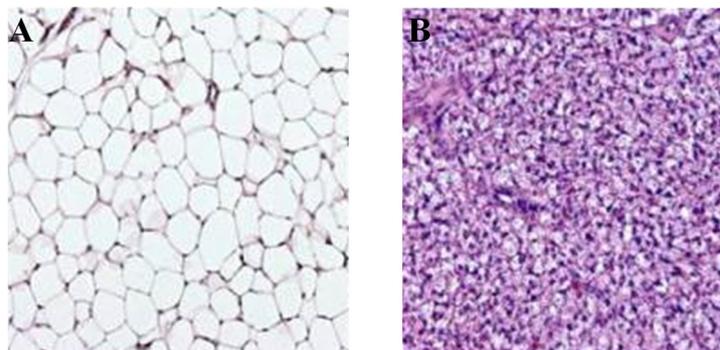


Figure 1. L'aspect histologique du tissu adipeux, A : Tissu adipeux blanc, B : Tissu adipeux brun, adaptée de Berry et al. 2013⁹.

2.2. Tissu adipeux brun (Figure 1B)

Son rôle principal est la thermogénèse⁹. Cette graisse est présente notamment en début de vie et chez les animaux hibernants. Sa présence chez l'être humain a suscité de nombreux débats. En effet, il a été longtemps considéré comme exclusivement présent chez les enfants. Il est localisé dans la région inter-scapulaire, la clavicule et entre les omoplates, dans le creux des aisselles, le cou, autour des reins et du cœur. Cette localisation anatomique qui le rend difficile d'accès par des méthodes simples non invasives a peut-être renforcé l'idée de son absence chez l'adulte. Cependant, en 2007 et sur la base des imageries par Tomographie par Emission de Positons (TEP), Nedergaard *et al.*¹⁰ ont montré en absence de toute tumeur la présence de taches/points positifs en UCP1 (*UnCoupling Protein 1, encore appelée thermogénine*)¹¹, une protéine caractéristique du tissu adipeux brun.

Ces premières données ont été confirmées par d'autres équipes qui ont mis en évidence la présence de tissu adipeux brun bioactif chez l'adulte^{11,12}. De façon intéressante, son activité biologique diminue lorsque l'obésité augmente, faisant de ce tissu adipeux brun une cible thérapeutique potentielle¹³.

Alors que les adipocytes du tissu adipeux blanc contiennent une gouttelette lipidique unique, les adipocytes du tissu adipeux brun contiennent de nombreuses gouttelettes lipidiques et un nombre plus important de mitochondries, ce qui donne à ce tissu sa couleur brune (**Figure 2**).

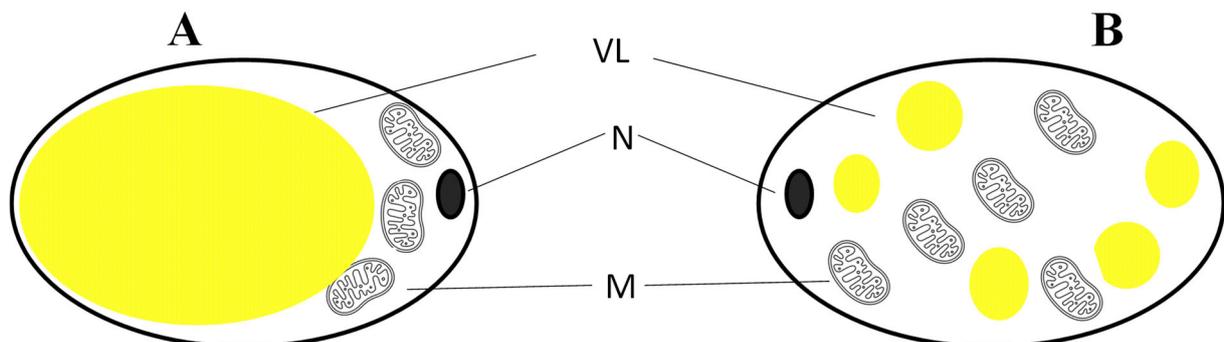


Figure 2. Représentation schématique d'un adipocyte blanc (A) et d'un adipocyte brun (B), VL : vacuole lipidique, N : noyau, M : mitochondries, adaptée de Tibi *et al.* 2013¹⁴

Le tissu adipeux brun contient plus de capillaires que le tissu adipeux blanc, ayant un besoin d'oxygène plus important que la plupart des tissus.

Il est à noter que des adipocytes dits « beiges »¹⁵⁻¹⁷ ont été rapportés récemment dans le tissu adipeux blanc, en particulier inguinal. Ces adipocytes contiennent à la fois de grandes et de multiples petites vacuoles lipidiques. Ces cellules sont impliquées dans la thermogénèse

adaptative comme en cas de réponse à une exposition au froid où elles se transforment en cellules ayant des caractéristiques communes avec les adipocytes bruns, telle que l'expression de UCP-1 et la présence de petites vacuoles lipidiques. Cependant, l'origine de ces cellules « beiges » reste controversée puisqu'elles pourraient résulter de la transformation des adipocytes blancs *de novo* ou de la différenciation d'un sous-groupe de cellules précurseurs qu'on trouve dans les cellules stromales du tissu adipeux ¹⁸.

3. Origine du tissu adipeux (Tableau 1)

Comme les os et les muscles, le tissu adipeux dérive des cellules mésenchymateuses issues du feuillet mésodermique de l'embryon et il a été longtemps admis que la différenciation des adipocytes (blancs ou bruns) fait intervenir le facteur de transcription appelé « peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR- γ) ¹⁹. Cependant, l'utilisation en 2008 des cellules souches embryonnaires génétiquement modifiées a montré que, dans la région céphalique, les cellules précurseurs proviennent des crêtes neurales (neurectoderme) alors que dans la région du tronc elles proviennent du mésoderme ^{20,21}. Le tissu adipeux du segment céphalique dérive du même feuillet neuro-ectodermique que les os du crâne et de la face ainsi que des cartilages et du derme facial. Cette découverte est cruciale dans le domaine de la reconstruction dentofaciale puisque les cellules souches du segment céphalique représentent la clé de la reconstruction dentofaciale.

Les différences d'origine et de développement du tissu adipeux pourraient ainsi expliquer les variations fonctionnelles qui existent entre le tissu adipeux blanc et le tissu adipeux brun ⁹.

Tableau 1. Les différents types de tissu adipeux et leur origine embryonnaire, d'après Touret et al. 2015 ¹⁹.

Type du tissu adipeux	Origine embryonnaire
Tissu adipeux blanc de la tête	Crêtes neuronales
Tissu adipeux blanc du corps	Mésoderme latéral
Tissu adipeux brun	Mésoderme para-axial : somites

4. Développement embryonnaire du tissu adipeux

Le corps adipeux buccal (Boule de Bichat) «buccal fat pad» encore appelé corps adipeux de la joue, une formation graisseuse du massif maxillo-facial, est la première structure graisseuse à apparaître chez le fœtus dès la 11^{ème} semaine *in utero* sous forme indifférenciée jusqu'à la 20^{ème} semaine, alors que la graisse corporelle n'apparaît en moyenne qu'entre la 22^{ème} et la 30^{ème} semaine ²².

La Boule de Bichat a longtemps été considérée comme un tissu banal de remplissage. Elle a été décrite pour la 1^{ère} fois par Heister en 1732 ²³ comme une "glande salivaire" et c'est Xavier Bichat qui l'a décrite avec exactitude en 1802 ²⁴. Son utilisation en chirurgie orale a été rapportée à partir des années 1962 ²⁴⁻²⁸. Actuellement, la boule de Bichat est utilisée en chirurgie plastique et reconstructrice de la face ²².

Le corps adipeux buccal est d'origine mésenchymateuse, c'est-à-dire essentiellement méso-ectodermique. Il s'agit d'un tissu de soutien (stroma) se constituant le long des trajets vasculaires, en opposition au parenchyme qui, lui, est à l'origine des « tissus nobles ». Il appartient à la lignée blanche issue des cellules souches mésenchymateuses multipotentes qui donnent trois types de cellules : les myoblastes, les chondroblastes et les adipoblastes. Leur différenciation en pré-adipocytes débute après l'arrêt de la phase de croissance des adipoblastes. Il ne semble pas y avoir de cellules adipeuses brunes au sein de la boule de Bichat et du massif facial en général, à l'inverse de la graisse viscérale. Mais l'origine cellulaire de ces deux types d'adipocytes reste encore une énigme, à savoir s'ils dérivent d'un précurseur commun ou non.

L'adipogénèse est très active durant les deux premières années, mais la prolifération peut se poursuivre durant le reste de l'existence, suivant certains facteurs. A la 20^{ème} semaine quand l'adipogénèse de la Boule de Bichat commence, la structure mésenchymateuse indifférenciée fait 8 mm et a déjà une ramification temporale ²².

Pour Poissonnet et al. ²⁹, il y a cinq stades dans la morphogénèse :

- Stade 1 : tissu graisseux indifférencié sans condensation. La graisse est composée d'une substance de base amorphe et de fibres organisées dans un tissu conjonctif en vrac : agrégat de cellules mésenchymateuses.
- Stade 2 : invasion vasculaire et angiogenèse : les vaisseaux sanguins primitifs prolifèrent (émergence du tissu gras caractéristique). Un riche réseau capillaire se développe à partir de chaque vaisseau sanguin. Les cellules mésenchymateuses environnantes

se différencient en pré-adipocytes étoilés. Les vaisseaux sanguins signalent les zones où les cellules adipeuses s'organiseront en groupe.

- Stade 3 : développement des lobules mésenchymateux. Ces lobules contiennent une constellation de cellules mésenchymateuses encore appelées pré-adipocytes sans gouttelettes lipidiques.
- Stade 4 : apparition de lobules de graisse primitive. Le stockage de graisse devient visible.
- Stade 5 : apparition des lobules graisseux définitifs. Les lobules sont bien séparés les uns des autres à travers les septa de tissu conjonctif.

5. Composition du tissu adipeux

Le tissu adipeux est composé de populations cellulaires distinctes qui peuvent être expérimentalement séparées en deux fractions : la fraction adipocytaire et la fraction non adipocytaire, appelée fraction stroma vasculaire (FSV) ³⁰.

La fraction adipocytaire, comme son nom l'indique, est constituée d'adipocytes, principales cellules composant le tissu adipeux et les seules cellules spécialisées et adaptées pour emmagasiner les lipides sans compromettre leur intégrité fonctionnelle grâce à une machinerie enzymatique appropriée ³¹. Les adipocytes sont séparés par de très nombreux capillaires sanguins qui assurent les échanges métaboliques et respiratoires (**Figure 3**) ³⁰. Le développement du tissu adipeux est ainsi étroitement lié à celui du réseau vasculaire qui le compose ³². D'autres types cellulaires, tels les pré-adipocytes, les macrophages, les lymphocytes, les cellules endothéliales et d'autres cellules de la réponse immunitaire, contribuent à la croissance et aux fonctions du tissu adipeux ³⁰. Le tissu adipeux contient également des fibroblastes qui produisent des composants de la matrice extracellulaire. Il a été rapporté qu'un tissu adipeux métaboliquement déficient produit en excès des composants de la matrice extracellulaire (notamment le collagène VI) qui pourrait contribuer à la dérégulation métabolique ³³. En effet, il a été montré que le taux de collagène VI est corrélé aux conditions d'hyperglycémie et la résistance à l'insuline ^{34,35}.

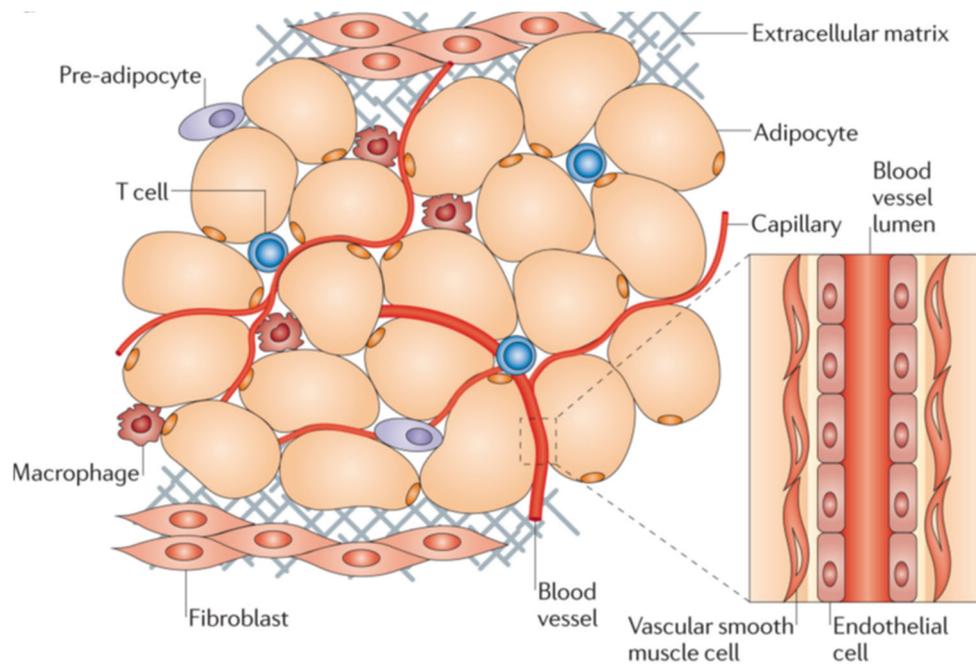


Figure 3. La composition cellulaire du tissu adipeux, d'après Ouchi et al. 2011 ⁴

Le transfert du tissu adipeux utilisé initialement pour son effet volumateur puis à plus large échelle a mis en évidence une propriété trophique attribuée à la présence de cellules souches multipotentes au sein du tissu adipeux ³⁶. Dans cette étude pionnière de 2001, il a été montré que le tissu adipeux contient une population de cellules souches multipotentes appelées "Adipose Stromal/Stem Cells (ASC)" ayant des propriétés similaires aux cellules souches mésenchymateuses (CSM) de la moelle osseuse décrites dès les années 1960.

Outre la quantité d'adipocytes, les fonctions et la composition cellulaire du tissu adipeux ont un effet important sur le phénotype métabolique systémique ³⁷. C'est ainsi que l'on peut diviser les personnes obèses en deux catégories : celles qui ont un contrôle métabolique totalement dysfonctionnel et celles qui ont un contrôle métabolique légèrement dysfonctionnel (**Figure 4**). Les tissus adipeux maigres hébergent des cellules immunitaires pour maintenir leur homéostasie comme les macrophages M2 et les lymphocytes T CD4+ de type Th2. Lors de l'évolution vers l'obésité, l'hypertrophie des adipocytes les conduit à une mort cellulaire par nécrose, ce qui va polariser les macrophages vers un phénotype M1 qui vont s'agglutiner autour des corps nécrotiques et former la structure en couronne. L'activation des cellules immunitaires mène à la production des cytokines pro-inflammatoire.

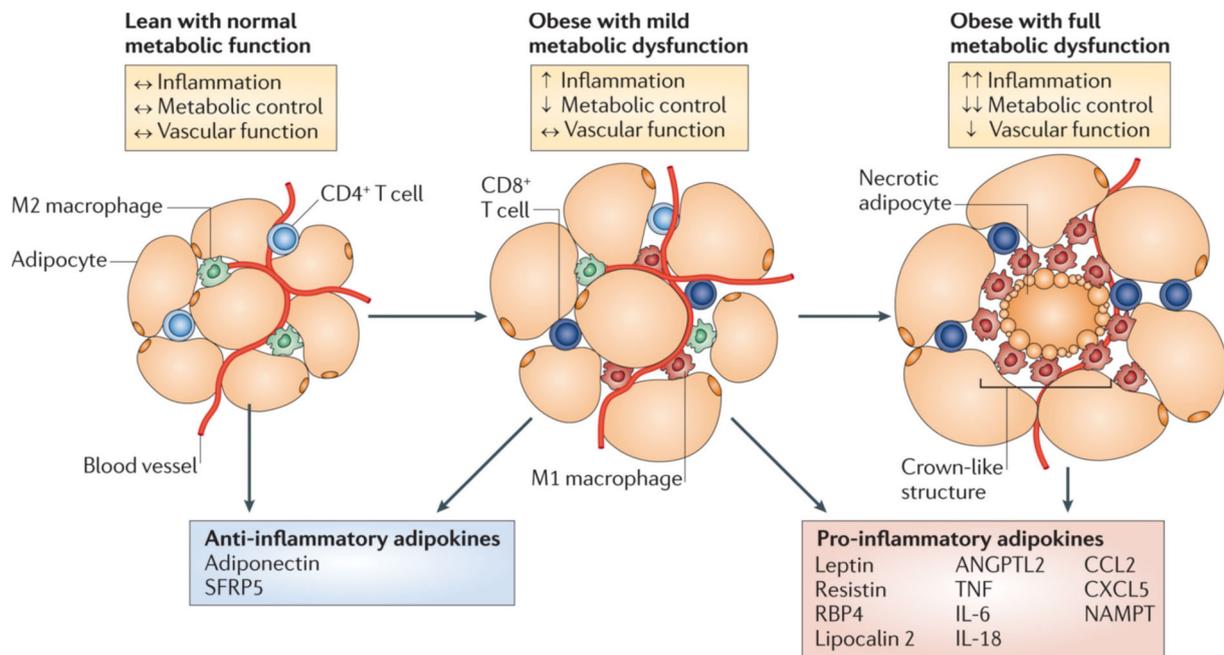


Figure 4. Modulation phénotypique du tissu adipeux en fonction du statut physiopathologique, d'après Ouchi et al. 2011⁴.

6. Fraction de stroma vasculaire (FSV)

Outre les adipocytes matures, composant majeur du tissu adipeux, on trouve la fraction de stroma vasculaire (FSV) avec une composition cellulaire fortement hétérogène (**Figure 3**). Ces deux fractions sont obtenues après digestion enzymatique et centrifugation grâce à la différence de densité entre les adipocytes qui sont gorgés de lipides et remontent à la surface et les autres types cellulaires qui sédimentent.

La FSV a été isolée pour la première fois par Rodbell en 1964³⁸ et, en 2001, une équipe américaine a découvert que les pré-adipocytes sont des précurseurs multipotents capables de se différencier non seulement en adipocytes mais aussi en une multitude de populations cellulaires et ces pré-adipocytes sont nommés cellules souches du tissu adipeux (CSTA pour adipose-Derived Stem Cells) ou cellules stromales du tissu adipeux.

L'obtention de FSV au « lit du patient », par rapport aux cellules de la moelle osseuse, présente un avantage considérable, par sa souplesse d'utilisation et sa rapidité de mise en œuvre. En outre, cette FSV présente une synergie entre les différentes populations cellulaires qui la compose, mais la composition cellulaire de FSV varie de manière considérable selon les patients (effets de l'âge, du sexe, de la région anatomique du prélèvement, de l'état métabolique du patient, etc...). Quoiqu'il en soit, la FSV a été utilisée à des fins thérapeutiques, dans une

expérience de régénération hématopoïétique chez une souris irradiée en 2003 ³⁹, dans le traitement d'un défaut osseux du massif crânien en 2004 ⁴⁰ ou dans des constructions 3D ostéogéniques plus récentes, ce qui appuie l'idée que les cellules progénitures dérivées des cellules de la FSV accélèrent la prise de greffe et la formation osseuse ⁴¹. Les cellules ASC du tissu adipeux constituent très probablement une thérapie prometteuse pour la transplantation, l'intégration du greffon, le contrôle de l'ischémie grâce à leurs caractéristiques paracrines uniques de sécrétion de facteurs de croissance ^{42,43} (**Tableau 2**).

Tableau 2. Les différentes molécules secrétées par le tissu adipeux, d'après Touret *et al.* 2015¹⁹

	Nom de la molécule	Rôle
bFGF	Facteur de croissance basique des fibroblastes	Stimule l'angiogenèse, interaction avec les ostéoblastes par liaison avec BMP4, rôle de conservateur des cellules souches, favorise la formation du ligament parodontal
VEGF	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire	Stimule la vasculogénèse et l'angiogenèse. Il induit la migration et la prolifération des cellules endothéliales : apport vasculaire sur le lit de la plaie
IGF-1	Insuline-like growth facteur 1 ou somatomédine C	Stimule la croissance du cartilage des os longs, prolifération des chondrocytes, allongement des os, limite la perte osseuse liée à l'âge
HGF	Facteur de croissance des hépatocytes	Régule la croissance, la mobilité et la morphogénèse des hépatocytes. Facteur capital de l'angiogenèse car son action est paracrine, son inhibition réduit les capacités des CSTA et ralentit l'angiogenèse
TGF-β1	Facteur de croissance transformant	Hématopoïèse, différenciation endothéliale, contrôle du système immunitaire, stimule les ostéoblastes, chimiotactisme, prolifération et différenciation : induction du remodelage osseux
TNF	Facteur de nécrose tumorale	Stimule la phase de réponse aiguë de l'inflammation, chimiotactisme et adhérence des neutrophiles, activation des macrophages : stimulation de la phagocytose, production de l'IL-1, d'oxydants, lipides pro-inflammatoires, prostaglandines
GM-CSF	Facteur de stimulation des colonies de granulocytes/macrophages	Stimule les cellules souches pour produire des granulocytes et monocytes/macrophages
PGE2	Prostaglandines 2	Peut inhiber la réaction immunologique cellulaire et réduire l'immunogénéicité des CSTA
IL-6, 7, 8, 11	Interleukine 6, 7, 8, 11	IL-6 : rôle anti-inflammatoire, en relation avec TGF : différenciation des LT naïfs en LTh17 IL-7 : survie, développement, homéostasie des LB, LT, NK IL-8 : chimiotactisme des neutrophiles IL-11 : induite la phase de réaction aiguë
Leptine	Leptine	Contrôle la satiété, induit une lipolyse, et puissant inhibiteur de la formation osseuse : stimule la résorption
AdipoQ	Adiponectine	Antidiabétique magique : effets insulino-sensibilisateurs (en captant le glucose dans le muscle et le foie) et effets anti-athérogéniques (inhibe la formation des plaques d'athérome, supprime le LDL)
Angiotensine	AG I ou II	Vasoconstriction : maintien de la pression artérielle via la volémie plasmatique
CTSD	Cathepsine D	Présentation de l'antigène aux cellules compétentes du système immunitaire (histocompatibilité II)
Pentraxine	Pentraxine	Défense de l'hôte contre les bactéries pathogènes, contrôle de l'immunité
PZP	Protéine de zone de grossesse	Composant du sérum en fin de grossesse
RBP	Protéine de liaison au rétinol	Modulation de l'expression génétique et développement de l'embryon
CXCL-12/SDF-1	Stromal Cell-derived facteur 1	Régule avec une capacité inégalée le recrutement et la survie des cellules progénitrices, assure l'orientation, la migration des cellules circulantes et l'infiltration des cellules inflammatoires dans les tissus en régénération
Cox-2	Cyclooxygénase-2	Facteur pro-inflammatoire, convertit l'acide arachidonique en prostaglandine H2
MMP-2	Matrice métalloprotéinase -2	Angiogenèse, réparation tissulaire, embryogenèse ou encore cicatrisation cutanée

7. Concept d'adipokines

Le tissu adipeux est impliqué dans différentes fonctions notamment le contrôle du métabolisme des lipides, la régulation de la pression artérielle et joue un rôle dans la réponse immunitaire systémique, grâce en particulier à sa capacité de sécréter des molécules bioactives, les adipokines^{44,45}. La première molécule sécrétée par le tissu adipeux mise en évidence a été le *Tumor Necrosis Factor* (TNF), une molécule impliquée dans l'inflammation systémique et dans la réaction de phase aiguë⁴⁶. Par la suite, la leptine a été identifiée en tant que protéine spécifiquement sécrétée par le tissu adipeux humain et murin et qui régule la prise alimentaire et la dépense énergétique^{47,48}. A peu près à la même période, une autre molécule appelée "adiponectine" (connue aussi sous le nom de ACRP30 et ADIPOQ) a été identifiée chez l'homme et dans un modèle murin comme adipokine spécifique des adipocytes⁴⁹⁻⁵¹. L'expression de cette molécule est diminuée chez les sujets obèses et des modèles expérimentaux montrent que cette molécule protège contre plusieurs troubles métaboliques et cardiovasculaires associés à l'obésité.

Actuellement, le tissu adipeux est reconnu comme un organe endocrine à part entière. Le terme adipokine a été initialement réservé aux molécules exclusivement sécrétées par l'adipocyte « adipokine vraie », puis, par extension, a été attribué à l'ensemble des molécules sécrétées par le tissu adipeux. En effet, bien que la leptine et l'adiponectine soient majoritairement sécrétées par les adipocytes, de nombreuses molécules produites par le tissu adipeux ont pour origine la fraction stroma vasculaire du tissu adipeux (80% des sécrétions)⁵².

Le statut sécrétoire du tissu adipeux peut être modulé par plusieurs facteurs, notamment sa composition cellulaire, le nombre et le phénotype des cellules qui le composent. L'expression de ces adipokines peut également varier en fonction de la localisation du tissu adipeux. L'ensemble des molécules sécrétées par le tissu adipeux avec leur diversité structurale et fonctionnelle peuvent jouer un rôle local de manière autocrine ou paracrine, ou à distance de manière endocrine¹⁸ (**Tableau 2**).

Outre ces effets efférents, le tissu adipeux exprime de nombreux récepteurs qui lui permettent de répondre aux signaux afférents des systèmes hormonaux ainsi que du système nerveux central (**Tableau 3**). C'est ainsi que le tissu adipeux est considéré comme un véritable maillon de la chaîne de communication entre les différents organes de l'organisme¹⁸.

Tableau 3. Exemples des récepteurs exprimés dans le tissu adipeux, d'après Kershaw *et al.* 2004 ⁸

Catégorie des récepteurs	Récepteurs
Récepteurs pour les hormones endocrines traditionnelles	Le récepteur de l'insuline Le récepteur du glucagon Le récepteur de la GH Le récepteur de la TSH Les récepteurs de la gastrine et de CCK-B Le récepteur glucagon like-peptide 1 Les récepteurs de l'angiotensine II (type 1 et 2)
Récepteurs hormonaux nucléaires	Le récepteur des glucocorticoïdes Le récepteur de la vitamine D Le récepteur des hormones thyroïdiennes Le récepteur des androgènes Le récepteur des estrogènes Le récepteur de la progestérone
Récepteurs de cytokines	Le récepteur d'Il-6 Le récepteur TNF- α Le récepteur de la leptine
Récepteurs des catécholamines	Les récepteurs β 1, β 2, β 3 Les récepteurs α 1, α 2

8. Différentes adipokines secrétées par le tissu adipeux

Le tissu adipeux est composé majoritairement par des adipocytes matures qui assurent des fonctions métaboliques (synthèse et dégradation des triglycérides) et sécrétoires (sécrétion d'adipokines). Cependant, d'autres types cellulaires, y compris des pré-adipocytes, des lymphocytes, des macrophages, des fibroblastes et des cellules vasculaires, sont présents dans le tissu adipeux et participent à sa croissance et à ses fonctions (**Figure 3**).

Les pré-adipocytes entament l'adipogenèse et se transforment en adipocytes. Les cellules endothéliales microvasculaires et les péricytes constituent les capillaires qui permettent les échanges métaboliques et respiratoires. Les cellules immunes (macrophages, lymphocytes), via leurs fonctions sécrétoires, participent aux processus inflammatoires et angiogéniques (**Figure 5**).

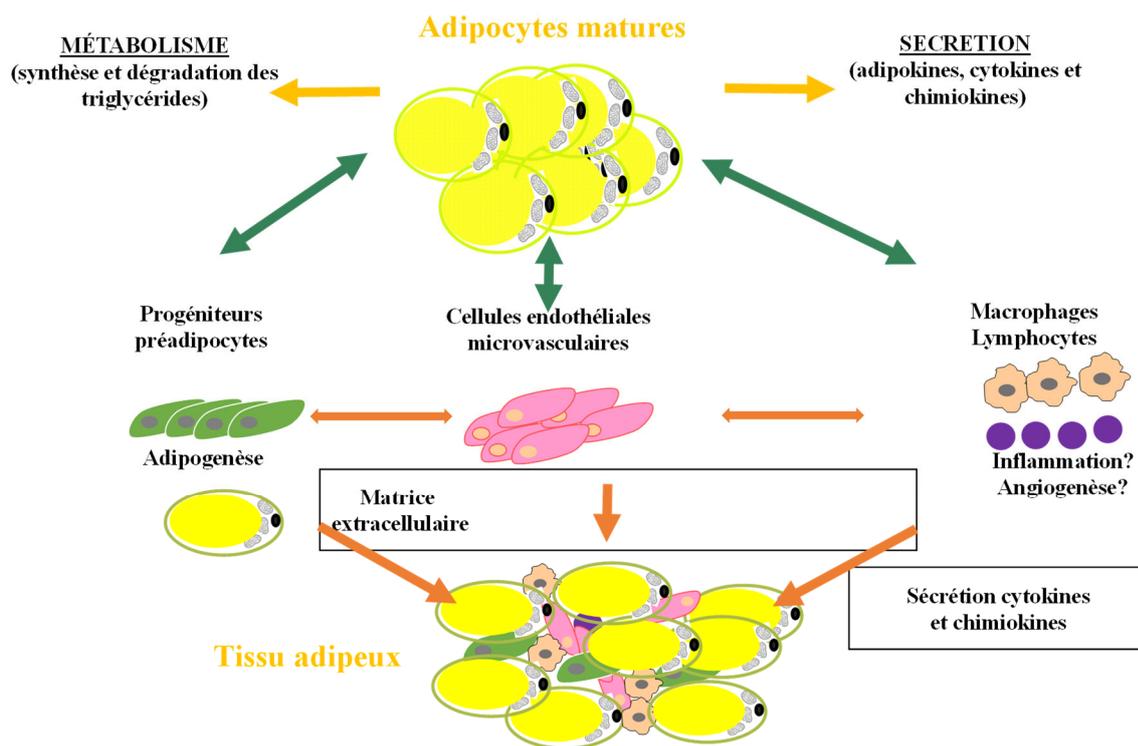


Figure 5. Schéma illustratif des principales fonctions du tissu adipeux, adapté de Lafontan et al. 2011⁵³

8.1. Adipokines pro-inflammatoires

Plusieurs adipokines sécrétées par le tissu adipeux sont pro-inflammatoires et sont impliquées dans les troubles métaboliques liés à l'obésité. Outre, la leptine, le TNF et l'interleukine 6 (IL-6), on trouve d'autres molécules, y compris la résistine, la retinol-binding protein 4 (RbP4), la lipocalin 2, l'IL-8, l'angiopoietin-like protein 2 (ANGPTL2), le CC-chemokine ligand 2 (CCL2), le CXC-chemokine ligand 5 (CXCL5) et la nicotinamide phospho ribosyltransferase (NAMPT) (**Tableau 4**). Le détail de certaines de ces molécules est discuté ci-dessous.

Tableau 4. Sources de certaines adipokines clés, adapté d'Ouchi *et al.* 2011 ⁴

Adipokine	Source (s) primaire (s)	Partenaire de liaison ou récepteur
Leptine	Adipocytes	Récepteur de la leptine
Résistine	Cellules mononuclées de sang périphérique, Adipocytes	Inconnu
RBP4	Foie, Adipocytes, macrophages	Vitamine A, transthyréline
Lipocaline 2	Adipocytes, macrophages	Inconnu
ANGPIL2	Adipocytes, autres cellules	Inconnu
TNF	Adipocytes, cellules du stroma vasculaire	Récepteur de TNF
IL-6	Adipocytes, cellules du stroma vasculaire, foie, muscle	Récepteur d'Il-6
IL-18	Cellules du stroma vasculaire	Récepteur de l'IL-18, Il-18 binding protéine
CCL2	Adipocytes, cellules du stroma vasculaire	CCR2
CXCL5	Cellules du stroma vasculaire (macrophages)	CXCR5
NAMPT	Adipocytes, macrophages, autres cellules	Inconnu
Adiponectine	Adipocytes	Récepteur de l'adiponectine 1 et 2, T-cadhérine, calréticuline-CD91
SFRP5	Adipocytes	WNT5a

RBP4 : retinol-binding protein 4 ; ANGPIL2 : angiopoietin-like protein 2 ; TNF : tumour necrosis factor ; IL : interleukin ; CCL2 : CC-chemokine ligand 2 ; CXCL5 : CXC-chemokine ligand 5 ; NAMPT : nicotinamide phosphoribosyltransferase ; SFRP5 : secreted frizzled-related protein 5.

8.1.1. Leptine

La leptine, une hormone sécrétée par le tissu adipeux, est le chef d'orchestre de la régulation de la réserve et de la balance énergétique à un niveau optimal ; elle signale le statut nutritionnel aux autres systèmes physiologiques et module leurs fonctions.

Cette adipokine est codée par le gène d'obésité « *ob*, connu aussi sous le nom *Lep* » et a été identifiée chez les souris *ob/ob*⁴⁸. La leptine régule le comportement alimentaire via le système nerveux central. L'absence de la leptine (*ob-/ob-*) induit une hyperphagie, l'obésité et la résistance à l'insuline chez la souris. L'administration de la leptine chez ces souris ou chez des souris avec une lipodystrophie congénitale inverse ces troubles métaboliques^{54,55}.

La leptine a montré son efficacité dans l'amélioration des dysfonctionnements métaboliques chez des patients avec lipodystrophie ou déficit congénital en leptine^{56,57}. Cependant, le taux systémique de leptine est positivement corrélé avec la masse grasse, ce qui indique que les personnes obèses ont des taux élevés de leptine sans la réponse anorexique attendue⁵⁴.

La leptine a une structure similaire à celle de la famille des cytokines hélicoïdales comme l'IL-2 et l'hormone de croissance avec également des propriétés inflammatoires. En effet, elle augmente la production de TNF et d'IL-6 par les monocytes et stimule la production des chimiokines comme le CCL3, CCL4 et CCL5 par les macrophages en activant la voie des JAK2 (Janus kinase 2)-sTAT3 (signal transducer and activator of transcription3)^{58,59}. Dans les monocytes, la leptine stimule également la production des radicaux de l'oxygène (ROs) et favorise les réponses prolifératives et migratoires des cellules immunes^{58,60}.

L'ensemble de ces données montrent que la leptine polarise la réponse immune vers une réponse de type Th1, dite pro-inflammatoire, avec stimulation de la production de l'IL-2 et de l'interféron (IFN)- γ ⁶¹. En accord avec ces données, le déficit en leptine protège contre l'atteinte hépatique dans un modèle murin d'hépatite médiée par les cellules T⁶². En outre, les souris Ob/Ob sont résistantes à l'induction d'encéphalomyélite auto-immune due à leur phénotype Th1 plutôt que Th2^{61,63}.

8.2.2. Résistine

La résistine est une hormone qui doit son nom à son effet tissulaire, l'insulinorésistance due à sa capacité d'activer le suppresseur de signalisation des cytokines 3 (SOCS3), un inhibiteur de la signalisation de l'insuline dans les adipocytes⁶⁴. La résistine a été identifiée en 2001 comme un nouveau mRNA induit durant la différenciation des adipocytes et inhibé par l'antidiabétique thiazolidinedione (TAD), un agent sensibilisant à l'insuline largement utilisé dans le traitement du diabète de type 2.

La résistine est une protéine avec un rôle pléiotrope chez les rongeurs et chez l'homme avec des variations génétiques, dans la régulation de son expression, sa source de sécrétion et ses fonctions physiologiques^{65,66}.

Chez les rongeurs, l'expression de la résistine est 15 fois supérieure dans le tissu adipeux viscéral par rapport au tissu adipeux sous-cutané⁶⁷ et favorise la résistance à l'insuline et l'apparition de l'obésité⁶⁸. Les preuves de cet effet chez l'homme sont moins claires^{66,69,70}. La résistine humaine joue un rôle dans l'inflammation via la sécrétion/ activation du TNF, de l'IL-1- β , de l'IL-6, de l'IL-8, de l'IL-12, de CCL-2 et du facteur de transcription NF- κ B⁷¹⁻⁷³. Elle est associée avec les maladies cardiovasculaires^{74,75} et l'augmentation de la calcification des artères coronaires, une mesure de l'athérosclérose⁷⁶.

A ce jour, les recherches sur la résistine ont mis en évidence son rôle dans la biologie du stress comme une protéine chaperonne sauvant ainsi les cellules de l'apoptose⁷⁷⁻⁷⁹, en tant que biomarqueur pour la sévérité de sepsis sévère⁸⁰, ou facteur de risque de certains cancers⁸¹, pour évaluer l'évolution d'une maladie⁸² ou les résultats d'un traitement⁸³.

8.2.3. Angiopoietin-like protein 2 (ANGPTL2)

L'ANGPTL2 est une adipokine impliquée dans l'obésité liée à l'inflammation chronique. Sa surexpression entraîne une inflammation vasculaire et l'augmentation de l'infiltration des macrophages et des cytokines inflammatoires (TNF, IL-6 et IL-1 β) dans le tissu adipeux^{84,85}. Chez l'homme et chez l'animal, le taux de l'ANGPTL2 est élevé dans le tissu adipeux des sujets qui souffrent de désordres métaboliques (obésité, résistance à l'insuline et inflammation liée à l'obésité)^{84,86,87}. Cependant, le déficit en ANGPTL2 améliore l'obésité, induite par un régime riche en graisses, et l'inflammation du tissu adipeux⁸⁴.

Au niveau mécanistique, l'ANGPTL2 agit sur les cellules endothéliales et active l'inflammation du tissu adipeux en se liant au CD146 pour activer la CREB (cAMP response element-binding protein) qui, à son tour, stimule le CD146 durant l'adipogenèse et l'inflammation du tissu adipeux⁸⁸. CD146 étant une molécule d'adhésion cellulaire multifonctionnelle avec des rôles critiques dans l'angiogenèse et l'inflammation⁸⁹⁻⁹⁴. Il a été démontré récemment que CD146 interagit avec CD36, le récepteur responsable de l'absorption d'ox-LDL (LDL oxydé) pour favoriser la formation des cellules spumeuses et leur rétention durant l'athérosclérose⁹⁵. Dans les préadipocytes, l'ablation de CD146 supprime l'adipogenèse, alors que son ablation dans les adipocytes matures supprime l'accumulation des lipides et améliore la dépense énergétique⁸⁸. Il a également été montré que la neutralisation du CD146 inhibe l'obésité en perturbant les interactions entre CD146 et son ligand (ANGPTL2)⁸⁸, ce qui confirme l'idée que l'ANGPTL2 est impliquée dans l'obésité via son interaction avec CD146.

8.2.4. Cytokines

a. TNF

Le TNF est une cytokine inflammatoire produite principalement par les monocytes et les macrophages et joue un rôle central dans les réactions inflammatoires. Dans le tissu adipeux, il est sécrété par les adipocytes et les cellules stromales⁹⁶. Les adipocytes expriment les deux types de récepteurs du TNF, TNF-RI et TNF-RII, sous forme liée à la membrane et sous forme soluble⁴⁶. Son expression est augmentée dans le tissu adipeux dans les modèles animaux et chez les humains atteints d'obésité et de diabète de type 2⁹⁷. La délétion/neutralisation du gène du TNF ou de ses récepteurs chez les animaux obèses améliore leur sensibilité à l'insuline dans les muscles et le tissu adipeux⁹⁸⁻¹⁰⁰.

Au niveau moléculaire, le TNF diminue la phosphorylation de la tyrosine du récepteur de l'insuline dans les muscles et le tissu adipeux, ce qui diminue l'entrée et le stockage du glucose, favorisant ainsi la résistance à l'insuline^{101,102}. Le TNF diminue indirectement la voie de signalisation de l'insuline via l'augmentation du taux plasmatique des acides gras non estérifiés (nonesterified fatty acids) (NEFAs) dont l'augmentation a été démontrée avoir un rôle dans la résistance à l'insuline dans différents tissus¹⁰³. Dans le foie, le TNF supprime l'expression des gènes impliqués dans l'entrée du glucose, le métabolisme et l'oxydation des acides gras et l'augmentation de l'expression des gènes impliqués dans la synthèse *de novo* du cholestérol et les acides gras¹⁰¹.

Chez l'homme, le taux de TNF est élevé dans le tissu adipeux et le plasma d'individus qui souffrent d'obésité et la perte du poids chez ces sujets est associée avec la baisse de TNF¹⁰². Le taux sérique de TNF est également corrélé avec les marqueurs de la résistance à l'insuline dans une étude de cohorte (in a community-based cohort study)¹⁰⁴ même si les essais cliniques sur l'effet des antagonistes du TNF à améliorer la sensibilité de l'insuline n'ont pas donné des résultats cohérents¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

Cependant, le blocage du TNF chez des patients avec des maladies inflammatoires sévères, y compris la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis, améliore la sensibilité à l'insuline¹⁰⁸⁻¹¹⁰ ce qui suggère que la neutralisation du TNF pourrait améliorer la résistance à l'insuline sous certaines conditions comme un état inflammatoire sévère. A noter que la neutralisation du TNF chez les patients atteints du syndrome métabolique améliore leur glycémie à jeun, ce qui confirme l'idée que l'augmentation du TNF dans l'obésité contribue à une altération de l'homéostasie du glucose¹¹¹.

b. IL-6

L'IL-6 est une cytokine inflammatoire et environ un tiers de l'IL-6 circulante provient du tissu adipeux^{112,113}. Le récepteur de l'IL-6 (IL-6R), un homologue du récepteur de la leptine, existe sous deux formes, une forme membranaire d'environ 80 kDa et une forme soluble de 50 kDa. L'IL-6 et l'IL6R sont exprimés par le tissu adipeux et sa matrice⁹⁶ avec une sécrétion 2 à 3 fois plus importante par le tissu adipeux viscéral comparé au tissu adipeux sous-cutané^{96,114}.

Le polymorphisme génétique de l'IL-6 a été associé à l'obésité, à la dépense énergétique, à la résistance à l'insuline et au diabète de type 2¹¹³. Le taux d'IL-6 augmente chez les sujets obèses et la perte de poids est associée à un taux moindre d'IL-6^{115,116}. Le taux d'IL-6 est augmenté chez les patients avec un diabète de type 2 et une augmentation d'IL-6 est prédictive de son développement¹¹⁷. L'IL-6 régule le métabolisme du glucose dans différents types cellulaires ; cependant ses mécanismes d'action dans la signalisation de l'insuline varient en fonction des différents organes (foie vs muscles) ou ses différentes sources (muscles vs graisse) ou encore la chronicité de la pathologie^{118,119}.

Dans le foie, l'IL-6, dans des conditions pathologiques (exemples : diabète de type 2, obésité) induit la résistance hépatique à l'insuline, en supprimant les actions métaboliques stimulées par l'insuline dans les hépatocytes via l'induction de deux mécanismes inhibiteurs : l'expression de SOCs3¹²⁰, le contrôle négatif de la leptine et les voies de signalisation de l'insuline et la phosphorylation de IRS-1 sur la sérine-307¹²¹. La déplétion de l'IL-6 améliore les actions de l'insuline au niveau hépatique chez les souris obèses¹²². Au niveau des muscles, il augmente le taux intramusculaire des acides gras et diminue leur l'oxydation¹²¹.

c. CCL-2

Le CCL-2 (anciennement dénommé MCP-1) est une chimiokine sécrétée par les adipocytes et les cellules stromales vasculaires du tissu adipeux. L'expression de CCL-2 au sein du tissu adipeux et son taux systémique augmentent en conditions d'obésité¹²³. C'est ainsi que les souris obèses (*ob/ob*) et les êtres humains en surpoids ont une expression élevée de CCL-2 dans leur tissu adipeux blanc¹²⁴.

Chez la souris, le taux élevé de CCL-2 provenant du tissu adipeux contribue à l'infiltration macrophagique et par conséquent à l'inflammation intra-tissu adipeux et l'apparition de désordres métaboliques tels que la résistance à l'insuline et la stéatose hépatique¹²⁴⁻¹²⁷. L'incubation des adipocytes avec le CCL-2 diminue l'entrée du glucose et la

phosphorylation de la tyrosine du récepteur de l'insuline stimulée par l'insuline, ce qui suggère que le CCL-2 contribue directement à la résistance à l'insuline du tissu adipeux ^{124,128}. L'administration de CCL-2 à des souris augmente le nombre de monocytes circulants, ce qui favorise l'accumulation des monocytes dans les artères et augmente la formation de néointima ^{129,130}, ce qui est en faveur de la fonction endocrine de CCL-2 et de son implication dans le développement de l'athérosclérose.

d. IL-18

L'IL-18 est une cytokine inflammatoire exprimée et produite par le tissu adipeux ¹³¹. Sa production augmente chez les sujets obèses et diminue avec la perte de poids ¹³². Des taux élevés d'IL-18 sont également détectés dans les lésions athéromateuses chez l'homme. A noter que des taux significativement plus élevés des ARN messagers de l'IL-18 ont été trouvés dans les plaques athéromateuses des patients symptomatiques comparés aux patients asymptomatiques, ce qui suggère que l'IL-18 pourrait jouer un rôle dans la pathogénicité de l'athérosclérose et la déstabilisation des plaques athéromateuses conduisant ainsi à des ischémies aiguës ¹³³ alors qu'un déficit en IL-18 a un effet bénéfique sur les lésions athéromateuses ¹³⁴. La surexpression de l'IL-18 dans des modèles animaux aggrave la résistance à l'insuline et induit une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion au niveau endothélial (y compris CD54 (ICAM-1) et CD106 (VCAM-1)), l'infiltration des macrophages et l'épaisseur de la paroi aortique ainsi que le rapport paroi-lumière vasculaire ¹³⁵. En outre, le taux de l'interleukin-1 receptor-associated kinase 1 (IRAK-1) et l'activité du facteur de transcription NF- κ B augmente également. Ces résultats suggèrent ainsi que cibler l'expression de l'IL-18 pourrait être une piste dans la prise en charge du syndrome métabolique et de ses complications.

8.2. Adipokines anti-inflammatoires

Outre les nombreuses molécules à propriétés inflammatoires décrites ci-dessus, le tissu adipeux sécrète également quelques molécules anti-inflammatoires, comme l'adiponectine^{44,45} et la protéine sécrétée liée à Frizzled 5 (Secreted frizzled-related protein 5) (sFRP5)¹³⁶.

a. Adiponectine

L'adiponectine est un polypeptide d'environ 30 kDa, avec une forte homologie de séquence avec les collagènes de types VIII et X et le C1q de la cascade du complément^{49,50,137,138}.

Elle est produite presque exclusivement par les adipocytes et sa sécrétion est stimulée par le facteur de transcription PPAR- γ (peroxysome proliferator-activated receptor gamma)^{44,45}. Cette molécule a été caractérisée en 1995-1996 par quatre groupes différents en utilisant diverses méthodes, d'où ses noms alternatifs de apM1 (adipose most abundant gene transcript 1), Acrp30 (adipocyte complement-related protein of 30kDa), adipoQ, and GBP28 (gelatin binding protein of 28 kDa)^{49,50,138,139}. L'adiponectine est hautement et spécifiquement exprimée par les adipocytes différenciés¹⁴⁰ et est présente à des taux élevés dans la circulation sanguine (3-30 $\mu\text{g/ml}$)¹⁴¹. Son expression est plus élevée dans le tissu adipeux sous-cutané que dans le tissu adipeux viscéral⁹⁶.

L'adiponectine possède deux récepteurs (AdipoR1 et AdipoR2). AdipoR1 est exprimé principalement dans les muscles et l'AdipoR2 dans le foie. Par conséquent, les effets biologiques de l'adiponectine dépendent non seulement de son taux circulant mais aussi de son récepteur. Dans les muscles, l'adiponectine stimule l'utilisation du glucose et l'oxydation des acides gras. Dans le foie, elle augmente la sensibilité à l'insuline, diminue l'influx de NEFAs (non-esterified fatty acids), augmente l'oxydation des acides gras et réduit la sortie du glucose hépatique. Dans les membranes vasculaires, l'adiponectine inhibe l'adhésion des monocytes et la transformation des macrophages en cellules spumeuses. En outre, l'adiponectine augmente la production d'oxide nitrique dans les cellules endothéliales et stimule l'angiogenèse. Ces effets sont assurés via l'augmentation de la phosphorylation du récepteur de l'insuline, l'activation des *AMP-activated protein kinases*, et la modulation de la voie du facteur de transcription NF- κ B (nuclear factor-kappa B)^{140,142,143}.

Les données de la littérature montrent une association inverse entre l'adiponectine et la résistance à l'insuline et l'inflammation. En effet, le taux plasmatique de l'adiponectine diminue avant l'apparition de l'obésité et la résistance à l'insuline, ce qui suggère que

l'hypoadiponectine contribue à la pathogénicité dans ces deux conditions¹⁴⁴. L'administration de l'adiponectine améliore ces deux désordres métaboliques^{140,143,145}. Inversement, le taux d'adiponectine augmente quand la sensibilité à l'insuline s'améliore, comme cela se produit après une réduction du poids ou un traitement avec des molécules sensibilisantes à l'insuline^{140,143}. En outre, plusieurs polymorphismes dans le gène de l'adiponectine associés à l'obésité et à la résistance à l'insuline ont été décrits dans la littérature^{140,143}. Ces données épidémiologiques sont corroborées par des études sur modèles murins. C'est ainsi que les souris déficientes en adiponectine développent une intolérance prématurée au glucose (premature diet-induced glucose intolerance) et une résistance à l'insuline avec augmentation du taux plasmatique des NEFAs^{146,147}. Les souris transgéniques qui sur-expriment l'adiponectine améliorent leur sensibilité à l'insuline, la tolérance au glucose et voient diminuer le taux plasmatique de NEFAs^{147,148}. L'ensemble de ces données de la littérature suggèrent que l'adiponectine est l'hormone unique des adipocytes avec propriétés antidiabétiques, anti-inflammatoires et antiathérogènes.

b. Protéine sécrétée liée à Frizzled 5 (sFRP5)

C'est une nouvelle adipokine aux propriétés anti-inflammatoires avec effets bénéfiques sur le dysfonctionnement métabolique¹³⁶. SFRP5 est moins exprimée dans le tissu adipeux de différents rongeurs obèses, ainsi que dans le tissu adipeux viscéral d'individus obèses avec inflammation du tissu adipeux et résistance à l'insuline. La protéine Wnt-5a (wNT5a), qui est un antagoniste de sFRP5, est décrite comme impliquée dans une variété de désordres inflammatoires, est surexprimée dans les dépôts graisseux chez les rongeurs obèses et le ratio d'expression wNT5a/sFRP5 dans le tissu adipeux est également augmenté dans l'obésité.

Les souris déficientes en sFRP5 présentent une altération de la sensibilité à l'insuline avec augmentation de la stéatose hépatique en comparaison à des souris contrôles¹³⁶. Ces désordres métaboliques sont associés à une augmentation de l'accumulation des macrophages et de la production des cytokines inflammatoires (y compris le TNF et l'IL-6) dans les tissus adipeux. A noter que l'administration de sFRP5 chez des souris obèses améliore les paramètres métaboliques comme la résistance à l'insuline et la stéatose hépatique. L'ensemble de ces données suggère que sFRP5 dans le tissu adipeux est une cible potentielle pour le contrôle des anomalies liées à l'obésité. Pour autant, d'autres études sont nécessaires afin de clarifier le rôle de cette molécule dans les anomalies inflammatoires liées à l'obésité telles que l'athérosclérose et l'ischémie cardiaque.

Partie II. Tissu adipeux et maladies infectieuses

Pendant de très longues années, peu d'attention a été accordée au rôle du tissu adipeux dans les maladies infectieuses. Cependant, la nature des cellules qui composent le tissu adipeux ainsi que les molécules qu'il sécrète suggèrent qu'il pourrait jouer un rôle important dans la réponse immunitaire et inflammatoire¹⁴⁹⁻¹⁵². En outre, dans les conditions physiologiques, le tissu adipeux se trouve dans un environnement anti-inflammatoire qui se caractérise par la présence de macrophages de type M2, ainsi que d'autres types cellulaires tels que les lymphocytes T régulateurs et les lymphocytes T de type Th2¹⁵³⁻¹⁵⁵. Ces cellules de types anti-inflammatoire et tolérogène maintiennent l'homéostasie du tissu adipeux et pourrait offrir une niche favorable pour la persistance des agents infectieux.

C'est ainsi que, depuis les années 2000, une association entre tissu adipeux et pathogénèse infectieuse est apparue, suggérant que le tissu adipeux pourrait constituer une cible ou un réservoir pour certains agents pathogènes notamment à rechute. Cette partie fera ainsi le point sur les connaissances actuelles sur les agents pathogènes qui ciblent ou qui utilisent le tissu adipeux comme réservoir.

1. Virus de l'immunodéficience humaine

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est connu pour attaquer les cellules du système immunitaire (lymphocytes T CD4⁺) et les détruit progressivement. Les patients infectés par ce virus subissent de nombreuses anomalies métaboliques, y compris une dyslipidémie, une résistance à l'insuline et une altération de la distribution de la graisse corporelle. Alors que de nombreux auteurs ont démontré que la lipodystrophie du VIH est associée à une perte de tissu adipeux périphérique avec une augmentation concomitante de l'adiposité viscérale, ce qui augmenterait le risque cardiovasculaire¹⁵⁶, d'autres auteurs ont montré que les tissus adipeux périphériques et centraux sont réduits¹⁵⁷. Cette lipodystrophie, particulièrement fréquente chez les patients sous thérapies antirétrovirales hautement actives, est associée à d'autres troubles métaboliques, y compris une résistance à l'insuline, une dyslipidémie et une redistribution des graisses¹⁵⁸, exposant les patients à un risque cardiovasculaire plus élevé. L'exposition aux traitements antirétroviraux a été rapidement mise en cause dans l'augmentation du risque cardiovasculaire, en particulier les inhibiteurs de la protéase (IP)¹⁵⁹⁻¹⁶⁵. Une étude de cohorte a d'ailleurs été spécialement mise en place pour évaluer prospectivement ce risque au fil des années (*Data collection on adverse events of anti-HIV drugs [DAD]*). Cette étude a mis en évidence un surrisque d'infarctus du myocarde (IDM) lié aux traitements antirétroviraux indépendant des facteurs de risque cardiovasculaires habituels¹⁶⁶. L'incidence des accidents

vasculaires cérébraux chez les sujets infectés par le VIH, en particulier ceux sous trithérapie, est également plus élevée que celle des témoins non infectés ¹⁶⁷⁻¹⁷⁴.

Les adipocytes pourraient être une cible directe du VIH ¹⁷⁵ puisque les récepteurs d'entrée de ce virus (CR5 et CXCR4) sont exprimés *in vitro* par les pré-adipocytes et les adipocytes comme montré par transcription réverse-PCR et immunohistochimie et *in vivo* dans des coupes de tissu adipeux blanc par immunohistochimie. Il a été montré que les adipocytes primaires sont infectés par le VIH puisqu'on y observe l'activité transcriptionnelle du VIH-1 (augmentation significative de l'expression de l'antigène Gag p24) lors de leur stimulation par des cytokines inflammatoires telles que le TNF ou l'IL-1 ¹⁷⁶.

En outre, les taux de leptine sont plus élevés chez les patients infectés par le VIH et atteints de lipodystrophie, et ces taux sont corrélés à une plus grande résistance à l'insuline ¹⁷⁷. Les taux d'adiponectine sont, eux, plus faibles chez les personnes infectées par le VIH atteintes de lipodystrophie ¹⁷⁸. Le TNF et l'IL-6 sont augmentés au cours de l'infection par le VIH, ce qui peut affecter directement les voies de signalisation de l'insuline et induire une résistance à l'insuline. En outre, les effets lipolytiques de ces cytokines peuvent augmenter les acides gras libres et provoquer une résistance à l'insuline par des effets lipotoxiques dans les muscles et le foie ¹⁷⁹.

2. Trypanosoma cruzi

Les maladies parasitaires causées par nématodes ou protozoaires ont été rapportées associées à des carences nutritionnelles, à la maigreur ou au diabète. La maladie de Chagas, causée par *Trypanosoma cruzi*, est une maladie parasitaire endémique en Amérique latine et l'afflux migratoire de ces pays vers l'Amérique du Nord et l'Europe ont entraîné une augmentation du nombre de cas, avec la reconnaissance de la maladie de Chagas comme maladie transmise par la transfusion sanguine dans les zones où elle n'est pas endémique ¹⁸⁰. Après l'épisode initial, l'infection à *T. cruzi* peut se réactiver et se présenter comme un événement opportuniste dans un contexte d'immunodépression comme chez les sujets atteints de SIDA ¹⁸¹, au cours d'un traitement immunosuppresseur pour des tumeurs malignes ou après transplantation d'organes ¹⁸². Lorsque les personnes développent une forme chronique et/ou une infection asymptomatique à *T. cruzi* et subissent une infection par le VIH, la réactivation de *T. cruzi* ¹⁸³ peut se présenter sous la forme d'une encéphalite nécrosante et/ou une myocardite aiguë ¹⁸⁴⁻¹⁸⁶.

Pendant de nombreuses années, une association entre l'infection à *T. cruzi*, l'obésité et le diabète a été suspectée : c'est ainsi que sont observées une incidence plus fréquente du diabète et une réduction significative de l'insuline chez les sujets présentant une maladie de Chagas chronique ^{187,188}. En outre, lorsque des souris atteintes de diabète induit ou des souris *db⁺/db⁺* diabétiques sont infectées par *T. cruzi*, elles présentent une parasitémie et une mortalité plus élevées ¹⁸⁹. Il est également à noter que les souris avec un diabète induit et infectées par l'agent de la trypanosomiase africaine, *Trypanosoma brucei*, développent une parasitémie et une mortalité plus élevées que les souris infectées non diabétiques ¹⁹⁰.

Comme le tissu adipeux joue un rôle important dans la pathogenèse du diabète, de l'obésité et le syndrome métabolique, il a été suggéré que le tissu adipeux pourrait constituer un réservoir de *T. cruzi* à partir duquel une recrudescence de l'infection surviendrait en cas d'une défaillance immunitaire. L'infection aiguë à *T. cruzi* est souvent associée à une hypoglycémie sévère et une plus grande mortalité ^{191,192}. Ce résultat diffère de ce qui est observé dans la majorité des études de sepsis d'origine bactérienne où la réponse métabolique est marquée par une hyperglycémie et une résistance à l'insuline ¹. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer cette discordance. L'hypoglycémie associée à l'infection par *T. cruzi* pourrait s'expliquer par une augmentation de l'entrée du glucose dans les tissus périphériques, comme les muscles et le tissu adipeux ou être attribuée à une consommation massive de glucose par *T. cruzi* ¹⁹³. L'explication la plus probable reste l'invasion du foie par le parasite et son incapacité à assurer une glycogénèse efficace puisque *T. cruzi* infecte les cellules sinusoidales et induit une inflammation intense ¹⁹⁴. Une dernière hypothèse serait que l'hypoglycémie est due à un composant du parasite appelé "inositol phosphate glucan" possédant des propriétés insulinomimétiques ¹⁹⁵.

Quoiqu'il en soit et malgré cette hypoglycémie induite par *T. cruzi* et l'inflammation associée à cette infection, une résistance à l'insuline n'a pas été observée, le test de tolérance au glucose par voie orale montrant une capacité normale à éliminer le glucose ingéré ¹. Cette signature métabolique est unique à *T. cruzi*. Une hypoglycémie a également été rapportée dans le paludisme ^{196,197} mais, dans ce dernier cas, elle est associée à une hyper-insulinémie ¹⁹⁸.

L'adiponectine est significativement diminuée chez les souris infectées par *T. cruzi*. Une baisse de l'adiponectine est généralement associée à la résistance à l'insuline, à une hyperglycémie, à l'obésité et elle est observée avec l'inflammation systémique associée aux maladies cardiovasculaires. Les taux de leptine sont également réduits chez les souris infectées par *T. cruzi*, ce qui pouvait sembler initialement surprenant puisque les souris infectées gagnent

du poids. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a révélé une réduction du tissu adipeux, notamment au niveau abdominal et que l'augmentation du poids observée est liée aux œdèmes dus à l'insuffisance cardiaque ¹⁹¹. Enfin, il a été montré que l'ADN parasite reste détectable au sein du tissu adipeux des souris 300 jours après l'infection initiale et la microscopie électronique montre la proximité des parasites avec les gouttelettes lipidiques (**Figure 6**) ¹⁹⁹. Cette charge parasitaire importante pourrait expliquer l'influx massif des macrophages au sein du tissu adipeux durant la phase aiguë de l'infection-comme montré par immunohistochimie ¹⁹¹.

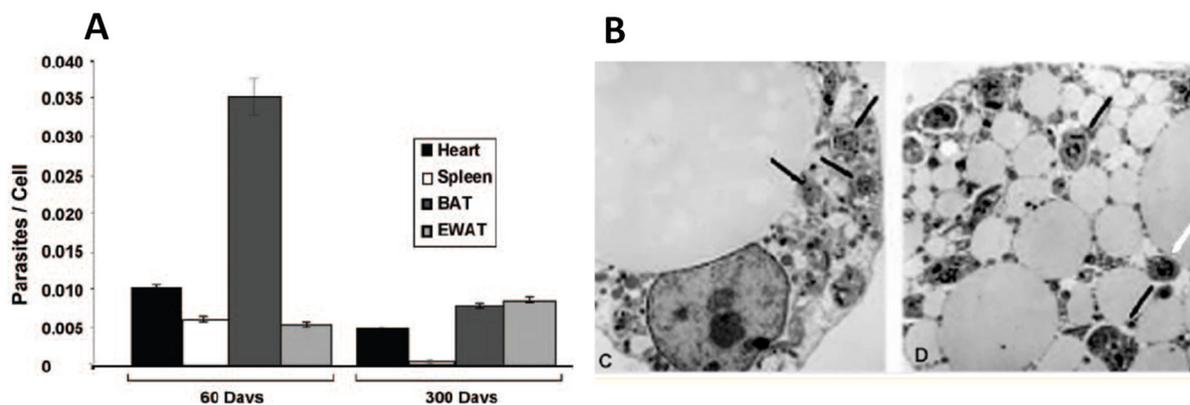


Figure 6. Présence de *T. cruzi* au sein des adipocytes, d'après Nagajyothi et al. 2009 ¹⁹⁹.

L'expression du TNF, de l'IFN- γ et de l'IL-1 β au sein du tissu adipeux est également augmentée et persiste même à 90 jours après l'infection. L'infection de cellules 3T3-L1, une lignée d'adipocytes primaires, montre une diminution de l'adiponectine et des TLR-2 et une augmentation du TNF, de l'IFN- γ et de l'IL-1 β ¹⁹¹.

En résumé, ces résultats montrent que l'infection à *T. cruzi* cible le tissu adipeux, que celui-ci pourrait servir de réservoir à partir duquel une réactivation serait possible et qu'il pourrait en outre jouer un rôle dans la pathogenèse du diabète.

3. Mycobacterium tuberculosis

La tuberculose est une maladie infectieuse considérée comme l'une des maladies qui ont causé et causent le plus de mortalité dans le monde et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime qu'environ un quart de la population mondiale est infectée de manière latente par *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent de la tuberculose ^{200,201}.

Un des problèmes majeurs de cette maladie, outre l'émergence des résistances aux traitements, est dû au fait qu'après l'infection primaire et la guérison clinique, les bactéries

peuvent rester latentes avec une infection chronique asymptomatique mais qui peut se réactiver sous certaines conditions comme une immunodépression. Ce problème de latence concerne environ 1,7 milliard de personnes, soit 23% de la population mondiale, ce qui constitue un des obstacles majeurs au contrôle et à l'élimination de la tuberculose humaine ²⁰². Cette forme latente susceptible de se réactiver constitue la source principale de la tuberculose active surtout dans les zones d'endémicité faible ou modérée ^{203,204}.

Les mycobactéries du complexe *M. tuberculosis* infectent et survivent dans les amibes (forme végétative et forme kystique). Elles sont transmissibles à l'homme par voie respiratoire, transcutanée et même par voie digestive et survivent sous forme latente dans les granulomes pulmonaires ou ganglionnaires. Cependant, d'autres organes et tissus sont susceptibles d'héberger des bacilles pendant la latence tuberculeuse. En effet, 15% des cas de réactivation de la tuberculose surviennent au niveau de sites extra-pulmonaires, y compris le cerveau, les méninges et la moelle épinière, la peau, les organes internes et le tractus génito-urinaire, sans pathologie apparente dans les poumons ²⁰⁵. Dans ces cas, il est fort probable que la reprise infectieuse s'effectue directement des foyers de réactivation plutôt que des sites pulmonaires. Au début des années 2000, il a été montré que le tissu adipeux pourrait jouer un rôle dans la latence bactérienne et la réactivation de l'infection. En effet, *M. tuberculosis* pénètre et persiste sans réplication au sein des adipocytes *in vitro* mais aussi chez des humains avec une infection latente ou une forme active de la maladie ^{206,207}. Des études antérieures avec la souche vaccinale des mycobactéries (BCG) et *Mycobactérie leprae* rapportent également l'absence de leur réplication dans les adipocytes *in vitro* alors qu'elles se répliquent dans d'autres types cellulaires y compris les macrophages, les fibroblastes ou les cellules épithéliales ^{208,209}.

L'entrée des mycobactéries dans les adipocytes se fait via leur adhésion aux récepteurs dits scavengers. A noter que les mycobactéries peuvent se multiplier au sein des pré-adipocytes, ce qui pourrait s'expliquer par la différence dans le métabolisme lipidique des cellules-hôtes. Une fois au sein des adipocytes, les mycobactéries accumulent des gouttelettes lipidiques et la séquestration par les mycobactéries des acides gras de la cellule hôte dans ces gouttelettes lipidiques cytoplasmiques pourrait leur permettre de survivre dans un état non réplicatif ²¹⁰. Cette hypothèse est confortée par le fait que l'accumulation des triglycérides dans le cytoplasme de divers actinomycètes, l'ancêtre des mycobactéries, est associée à la survie bactérienne dans des conditions de stress comme l'hypoxie ²¹¹. Ces résultats rappellent également une étude précédente dans laquelle la capacité de deux calixarènes, à savoir HOC-12.5 (macrocyclone) et HOC-60, à respectivement inhiber et favoriser la croissance de *M. tuberculosis* dans les

macrophages, est corrélée à la capacité de ces molécules à respectivement induire et prévenir l'accumulation de gouttelettes lipidiques dans ces macrophages ²¹². Ces résultats soulignent l'importance du métabolisme lipidique de la cellule hôte dans les infections à mycobactéries. Les mycobactéries utiliseraient au sein des adipocytes des enzymes lipolytiques pour dégrader les triglycérides des cellules hôtes et importeraient les acides gras pour survivre. Cette hypothèse est renforcée par la présence de près de 20 lipases putatives dans le génome de *M. tuberculosis* ²¹³.

Dans un hôpital parisien, l'ADN de *M. tuberculosis* a été mis en évidence dans des nécropsies du tissu adipeux de différentes régions anatomiques (**Figure 7**). Comme la tuberculose n'est pas endémique à Paris, il est peu probable que les personnes avec PCR positive aient été infectées peu de temps avant de mourir. N'ayant montré aucun signe de tuberculose pulmonaire à l'autopsie, il est donc probable qu'il s'agisse de tuberculose latente ²⁰⁶.

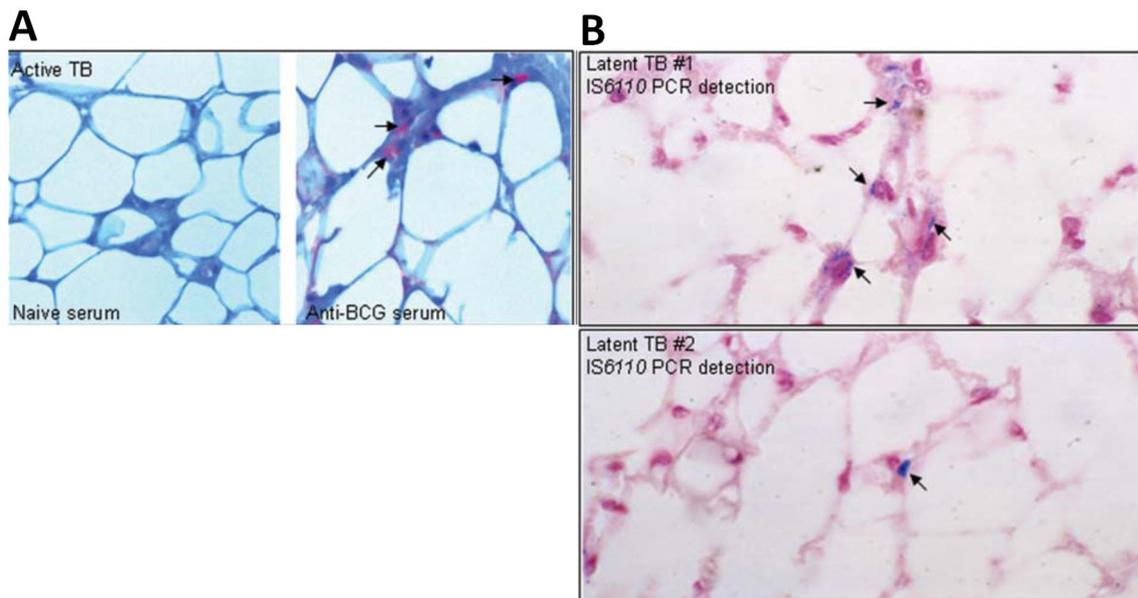


Figure 7. Détection de *M. tuberculosis* au sein du tissu adipeux (A) Immunodétection (B) PCR *in situ*, d'après Neyrolles et al. 2006 ²⁰⁶.

La réactivation de l'infection persistante à *M. tuberculosis* à partir du tissu adipeux pourrait être envisagée, au moins pour les formes extra-pulmonaires. À la suite de son entrée par voie aérienne, *M. tuberculosis* peut atteindre le tissu adipeux soit par voie hématogène et/ou par une voie à médiation cellulaire (migration des cellules dendritiques), hypothèse soutenue par le fait que du tissu adipeux entoure les ganglions lymphatiques.

Il a été également montré *in vitro* que *M. tuberculosis* au sein des adipocytes est insensible à l'action de l'isoniazide, une molécule agissant exclusivement sur des bacilles non dormants ²¹⁴ et présente une sensibilité diminuée à la pyrazinamide, connue pour diminuer la viabilité des bacilles dormants (**Figure 8**) ²¹⁵, ce qui est en faveur d'un état dormant des mycobactéries au sein des adipocytes. Cependant, deux autres molécules utilisées dans le traitement antituberculeux, la rifampicine et l'éthambutol, inhibent la prolifération des bacilles au sein des adipocytes d'environ 80-90% ²⁰⁶.

Ces données remettent en cause l'utilisation de l'isoniazide en monothérapie comme traitement préventif de la réactivation de la tuberculose, notamment à partir du tissu adipeux, en particulier chez les patients HIV positifs ou chez les sujets à risque de réactivation (tels l'entourage de tuberculeux bacillaires et les porteurs de foyers tuberculeux résiduels).

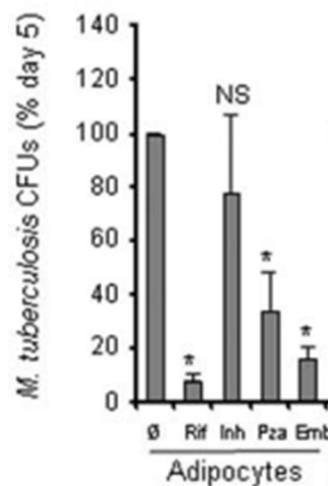


Figure 8. L'effet de l'isoniazide et de pyrazinamide sur *M. tuberculosis* au sein des adipocytes, d'après Neyrolles et al. 2006 ²⁰⁶.

4. *Rickettsia prowazekii*

R. prowazekii, une bactérie strictement intracellulaire, est l'agent du typhus épidémique. La transmission interhumaine de cette bactérie se fait via le pou du corps humain ²¹⁶. Le typhus épidémique peut se manifester sous forme d'épidémie explosive chez l'homme et en absence de traitement, son taux de mortalité peut atteindre 10 à 30 %. Il existe également sous une forme modérée, non liée aux poux, qui peut se déclencher à distance de l'épisode initial : c'est la maladie de Brill-Zinsser dont un seul cas suffit pour déclencher une nouvelle épidémie si les conditions épidémiologiques facilitent la pullulation des poux (manque d'hygiène, froid, promiscuité, malnutrition...). Le typhus épidémique est ainsi susceptible de réémergence cosmopolite ²¹⁷. Dans l'époque récente, il a réémergé dans de nombreux pays en voie de développement mais aussi dans les pays développés où des cas sporadiques ont été déclarés en Europe et aux Etats Unis ^{218,219}.

R. prowazekii peut demeurer sous forme latente chez les personnes infectées pour le reste de leur vie malgré un traitement adapté. Sous certaines conditions, comme un stress par exemple, la bactérie peut être réactivée et déclenche alors la forme modérée du typhus épidémique, la maladie de Brill-Zinsser.

En 2010, dans un modèle murin d'infection primaire à *R. prowazekii*, des bactéries ont été détectées par PCR et culture cellulaire dans le tissu adipeux quatre mois après guérison clinique de la primo-infection alors qu'elles sont absentes des autres organes ²²⁰. Chez les souris soumises à une corticothérapie par dexaméthasone après guérison clinique, une réactivation de l'infection a été mise en évidence par PCR, immunohistochimie et culture cellulaire (**Figure 9**), suggérant que le tissu adipeux est le réservoir à partir duquel les bactéries ont été réactivées. En outre, des hémorragies intra-alvéolaires multifocales ainsi que des infiltrats inflammatoires au niveau interstitiel ont été mis en évidence au sein des poumons de souris qui ont fait une réactivation de l'infection primaire (**Figure 10**). Ces résultats constituent un nouveau champ d'exploration des mécanismes de la latence permettant d'envisager de nouveaux traitements d'éradication de la recrudescence du typhus épidémique.

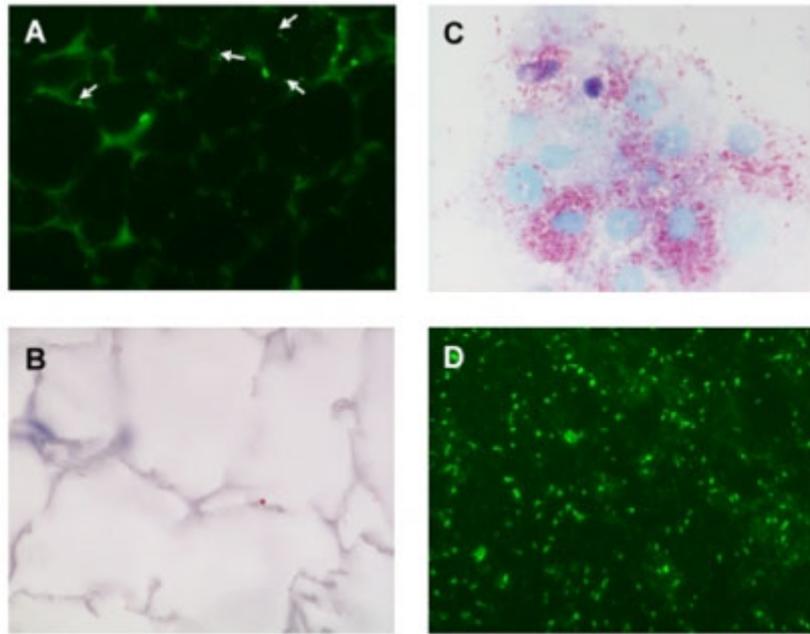


Figure 9. Immunodétection et isolement de *R. prowazekii* à partir du tissu adipeux 4 mois après l'infection primaire, d'après Bechah et al. 2010²²⁰.

(A) immunofluorescence en utilisant des anticorps monoclonaux anti-OmpB ; (B) immunohistochimie en utilisant l'immunoperoxidase et un anticorps polyclonal anti-*R. prowazekii* ; coloration de Gimenez (C) et immunofluorescence (D) de *R. prowazekii* dans le tissu adipeux mis en culture sur cellules L-929. Grossissements $\times 400$.

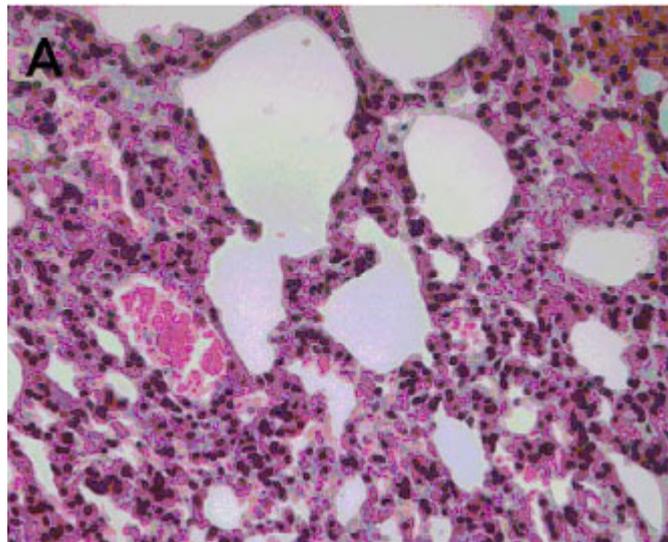


Figure 10. Lésions pulmonaires après réactivation de l'infection primaire à *R. prowazekii*, d'après Bechah et al. 2010²²⁰.

Par ailleurs, la doxycycline, le traitement de référence du typhus épidémique, n'empêche que partiellement la réactivation de l'infection primaire après traitement par la dexaméthasone des souris (**Table 1**)²²⁰.

Tableau 5. Les copies d'ADN de *R. prowazekii* dans différents tissus de souris traitées ou non par doxycycline après réactivation de l'infection latente par la dexaméthasone, d'après Bechah *et al.* 2010²²⁰.

Sample	Mean DNA copies/ μ L blood or mg tissue (no. mice positive/no. tested)	
	Primary infection treated with doxycycline	Without doxycycline
Blood	24 (1/6)	73 (7/8)
Liver	ND	80 (2/5)
Spleen	ND	910 (2/5)
Lungs	338 (1/6)	276 (2/5)
Brain	ND	374 (2/5)

ND: no DNA detected.

Enfin, la réactivation s'accompagne d'une réponse humorale spécifique à IgG non à IgM, une réponse similaire à celle décrite au cours de la maladie de Brill-Zinsser.

Le mécanisme physiopathologique de cette réactivation sous dexaméthasone pourrait être lié à son effet sur la réponse immune innée de l'hôte²²¹. Il est également possible qu'un traitement à long terme avec la dexaméthasone induit des perturbations biochimiques dans le tissu adipeux semblables à celles déclenchées au cours de la maladie de Brill-Zinsser, y compris la famine ou un stress social extrême. Il a été rapporté que la sécrétion endogène des glucocorticoïdes est augmentée de manière significative en cas de restriction alimentaire chez les animaux et que l'administration prolongée de dexaméthasone induit une diminution des dépôts du tissu adipeux^{222,223}.

L'isolement *R. prowazekii* sous forme latente n'a été décrite qu'une seule fois chez l'homme à partir des ganglions lymphatiques inguinaux de deux de seize patients immigrés russes subissant une chirurgie abdominale aux États-Unis, vraisemblablement de nombreuses années après la primo-infection²²⁴. Cependant, comme un peu de tissu adipeux accompagne

souvent les ganglions lymphatiques excisés pendant la chirurgie, il est possible que ce soit le tissu adipeux, plutôt que les ganglions lymphatiques, qui soit la source des rickettsies isolées. On peut noter enfin que l'isolement d'autres types de rickettsies, telles que *Rickettsia rickettsii* (l'agent de la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses) ou *Orientia tsutsugamushi* (l'agent du typhus des broussailles) a été également rapporté un an après guérison clinique des patients infectés ²²⁵.

5. *Coxiella burnetii*

C. burnetii est l'agent responsable d'une zoonose, la fièvre Q, dont la répartition est mondiale ²²⁶. La contamination humaine par cette bactérie se fait par voie aérienne après contact avec des animaux infectés ou par voie digestive après absorption de produits laitiers insuffisamment pasteurisés ²²⁷. La primo-infection est asymptomatique dans 60% des cas et elle est d'expression clinique modérée sous forme d'un syndrome pseudo- grippal dans le reste des cas ²²⁷. Chez des patients immunodéprimés, des femmes enceintes ou des personnes présentant une valvulopathie, la fièvre Q peut évoluer plusieurs mois voire plusieurs années après l'épisode aigu en une maladie chronique/persistante caractérisée dans la majorité des cas par une endocardite létale en absence de traitement et qui nécessite une prise en charge contraignante ²²⁸. Malgré le fait que le traitement, à base de doxycycline et de hydroxychloroquine, a nettement amélioré le pronostic de la fièvre Q, des rechutes et/ou des chronicités continuent à être rapportées chez les personnes immunodéprimées, à la suite de grossesses répétées, aux traitements par rayons X ou cortisone ou, enfin, chez les patients atteints d'une valvulopathie. Cependant les mécanismes qui gouvernent la persistance bactérienne et la recrudescence de l'infection restent mal connus. L'histoire naturelle de l'infection par *C. burnetii* montre que les bactéries persistent pour des périodes prolongées : cette persistance a été documentée dans la moelle osseuse et le sang périphérique provenant de patients cliniquement guéris de la fièvre ²²⁹. Il a été également montré que *C. burnetii* persiste longtemps chez les souris et les bactéries persistantes peuvent être transmises au moins à deux générations ²³⁰. Les tissus adipeux blanc et brun sont ciblés par *C. burnetii* où les bactéries persistent longtemps après la guérison clinique alors même qu'elles sont absentes d'autres tissus tels que le sang, le foie, les poumons, le cerveau et la rate (**Figure 11**) ²³¹.

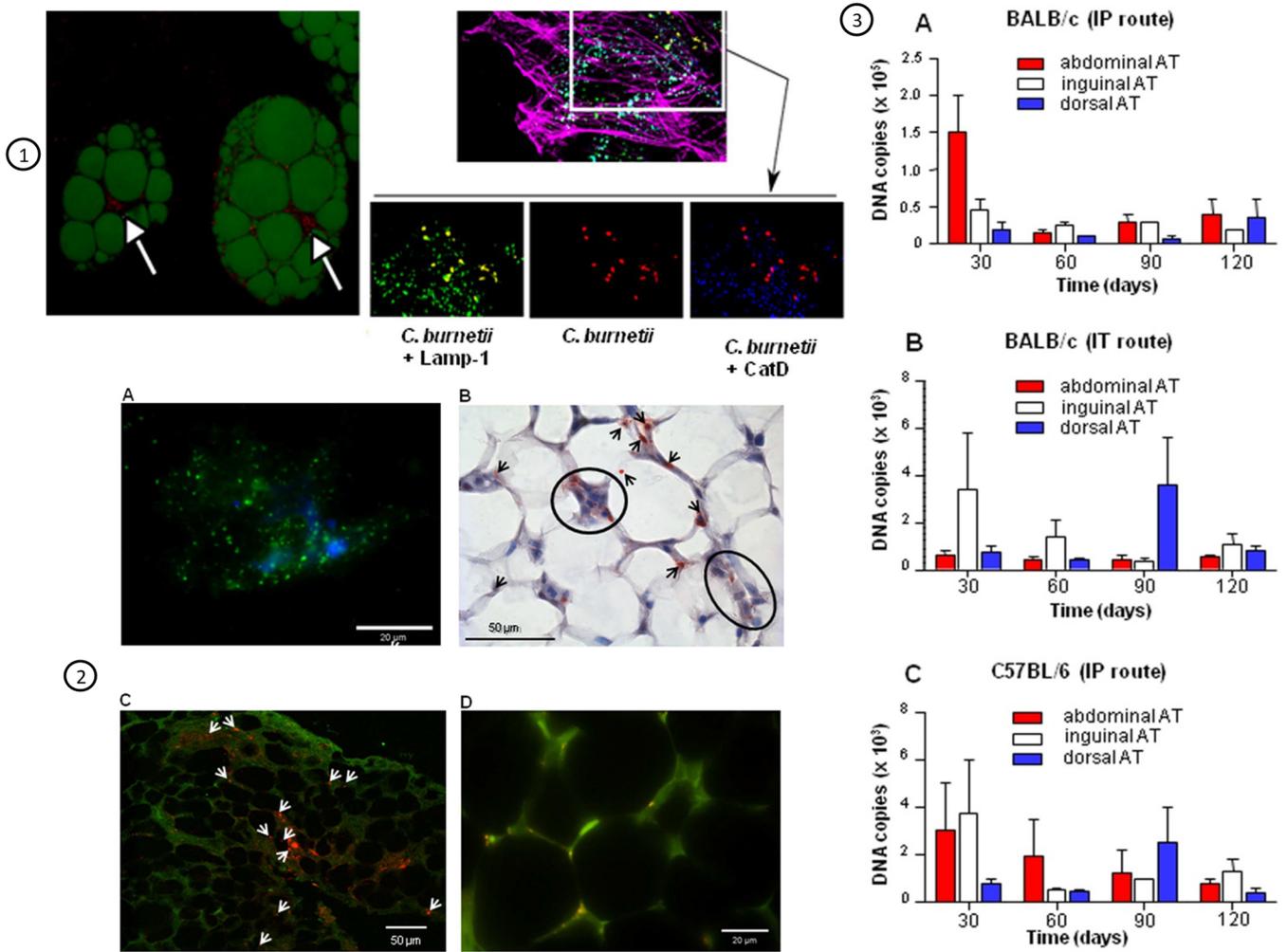


Figure 11. Devenir de *C. burnetii*, d'après Bechah et al. 2014²³¹.

(1) au sein des adipocytes in vitro (2) au sein du tissu adipeux des souris infectées. A. Des bactéries (en vert) sont détectées dans le tissu adipeux blanc 60 jours post-infection (PI), après mise en culture sur des cellules L929 (X100). B. Immunohistochimie de *C. burnetii* (en rouge) au sein du tissu adipeux 30 jours PI au sein d'un infiltrat inflammatoire (cercle) ou au sein d'adipocytes (flèches) (X400). C. Détection par immunofluorescence de *C. burnetii* (en rouge) au sein du tissu adipeux 30 jours PI en utilisant la microscopie confocale. D. Tissu adipeux de souris C57BL/6 transgéniques avec des cellules immunitaires-GFP⁺ et inoculées avec *C. burnetii* à J10 PI. Les bactéries (en rouge) sont détectées dans les adipocytes et dans les macrophages (X100). (3) Le nombre de bactéries au sein du tissu adipeux est déterminé par PCR quantitative.

L'infection du tissu adipeux se déroule en deux phases : une première de J1 à J30 au cours de laquelle la charge bactérienne diminue et une seconde de J30 à J120 où la charge bactérienne se maintient. La charge bactérienne plus importante trouvée dans le tissu adipeux de la région viscérale de J1 à J30 pourrait s'expliquer par le fait que l'infection a été réalisée par voie intra-péritonéale. De J30 à J120, la charge bactérienne est similaire quel que soit le tissu adipeux prélevé. En outre, des bactéries sont détectées dans le tissu adipeux blanc et dans le tissu adipeux brun indépendamment de la lignée de souris ou de la voie d'inoculation. En effet, *C. burnetii* cible également le tissu adipeux de différentes régions anatomiques quand les souris sont infectées par voie intra-trachéale (**Figure 11 B**), ce qui constitue un argument fort en faveur du rôle du tissu adipeux comme cible/réservoir de *C. burnetii*. Par ailleurs, le transfert de tissu adipeux infecté à des souris naïves provoque l'infection de ces animaux receveurs, ce qui laisse penser que le tissu adipeux joue un rôle primordial de réservoir pour *C. burnetii*. A l'heure actuelle, les raisons exactes de la persistance de *C. burnetii* au sein du tissu adipeux et le fait que cette bactérie échappe au contrôle de la réponse immunitaire sont mal connues.

C. burnetii tout comme les autres agents infectieux trouvés dans le tissu adipeux sont des microorganismes intracellulaires, ce qui laisse supposer que les cellules du tissu adipeux sont leur cible. L'association des cellules du tissu adipeux et de ces agents pathogènes à rechute a été explorée pour la première fois dans le cadre de l'infection à *C. burnetii*. C'est ainsi que l'analyse immunohistochimique sur coupes de tissu adipeux murin suggère deux localisations potentielles de *C. burnetii* (**Figure 11**) : les adipocytes qui sont de très loin les cellules les plus représentées au sein du tissu adipeux ou des cellules telles que les macrophages puisque *C. burnetii* est connue pour cibler les cellules myéloïdes²³². Ce dernier argument n'est cependant pas suffisant pour penser que les macrophages du tissu adipeux servent de réservoir à *C. burnetii* puisque les propriétés des macrophages varient en fonction de leur localisation anatomique et de leur état d'activation (macrophages M1 microbicides et macrophages M2 non microbicides)²³³.

L'hypothèse selon laquelle les adipocytes pourraient être la cible de *C. burnetii* a été privilégiée dans un premier temps. Il a été montré que *C. burnetii* infecte et se réplique de façon intense au sein des adipocytes différenciés *in vitro* (**Figure 11-1**). Comme *in vivo* *C. burnetii* persiste dans le tissu adipeux sans s'y répliquer, on peut supposer que le microenvironnement du tissu adipeux, un véritable organe endocrine, affecterait l'infection. La présence de nombreuses adipokines connues par ailleurs pour affecter le devenir intracellulaire des agents pathogènes pourrait expliquer cette apparente divergence. Il a été montré en particulier que,

dans les macrophages, *C. burnetii* réside dans un phagosome tardif incapable de fusionner avec les lysosomes²³². Nous avons montré que *C. burnetii* se trouve dans un compartiment riche en Lamp-1, un marqueur des endosomes tardifs et dépourvu en cathepsine D, un marqueur lysosomal, ce qui suggère que *C. burnetii* affecte le trafic intracellulaire aussi bien dans les macrophages que dans les adipocytes²³¹. Ce résultat n'était pas forcément attendu puisque *C. burnetii* se réplique dans une lignée de trophoblastes dans un compartiment phagolysosomal²³⁴. Les mécanismes moléculaires mis en jeu par *C. burnetii* pour se répliquer dans les adipocytes différenciés *in vitro* ont été analysés par microarrays. *C. burnetii* induit la modulation de l'expression d'un nombre important de gènes. Parmi les gènes modulés, on note la présence de gènes associés à la réaction inflammatoire. En particulier, une analyse en réseaux des gènes montre l'existence de nœuds autour de l'IL-6, du TNF, deux cytokines inflammatoires, de CCL-2 (MCP-1), de CCL-5 (RANTES), deux chimiokines inflammatoires, du facteur de transcription NF-κB largement engagé dans la réaction inflammatoire et de *Toll-like receptors* (TLR)-2, ce qui peut sembler plus surprenant puisque *C. burnetii* est connu pour interagir avec TLR-4. On peut supposer que le profil inflammatoire des adipocytes favoriserait l'implantation et la persistance de *C. burnetii* dans le tissu adipeux et que la modulation de la biologie de ces cellules favoriserait la réactivation bactérienne. Il a ainsi été montré que l'immunosuppression et la sécrétion du TNF et de l'IL-6 induisent une lipodystrophie, une condition favorable à la libération des agents pathogènes dans la circulation systémique et, par voie de conséquence, à l'induction de rechutes. L'interaction entre les macrophages du tissu adipeux et *C. burnetii* a également été étudiée en utilisant des souris C57BL/6 transgéniques avec des cellules immunitaires marquées à la GFP (Protéine fluorescente verte), y compris les macrophages et les cellules NK (natural killer). *C. burnetii* cible aussi bien les macrophages que les adipocytes du tissu adipeux de ces souris (**Figure 11 D**)²³¹.

L'identification du tissu adipeux comme cible potentielle de *C. burnetii* pourrait ouvrir la voie à un certain nombre de perspectives notamment en matière de prévention et de traitement de la fièvre Q. Dans la fièvre Q chronique, la fréquence des rechutes après traitement est relativement importante, ce qui laisse penser que les traitements antibiotiques actuels n'atteignent pas ou mal le tissu adipeux. Une perspective pourrait être d'apporter des modifications aux antibiotiques actuellement utilisés afin d'augmenter leurs propriétés lipophiles de telle sorte qu'ils atteignent les bactéries au sein du tissu adipeux tout en gardant leurs propriétés pharmaco-biologiques. Enfin, les résultats obtenus chez la souris pourraient être confirmés par l'analyse de l'infection humaine. Un protocole de suivi des patients atteints

d'une fièvre Q pourrait être mis en place par les cliniciens pour évaluer l'importance du tissu adipeux comme cible et/ou réservoir de *C. burnetii* et de corréler l'infection du tissu adipeux et le taux de rechutes avec, comme conséquence potentielle, une meilleure compréhension de la physiopathologie de la fièvre Q ainsi qu'un changement conceptuel de prise en charge des patients et la mise en place des traitements qui permettraient d'éradiquer l'infection persistante.

**Partie III. Etude préliminaire sur l'effet
de la dexaméthasone sur le tissu adipeux**

1. Hypothèse de travail

Le tissu adipeux est composé en grande majorité d'adipocytes mais il contient d'autres types cellulaires tels que des macrophages, des fibroblastes et des cellules endothéliales et des péricytes. De nombreux arguments suggèrent comme on vient de le voir que le tissu adipeux pourrait être impliqué dans les maladies infectieuses. Le rôle du tissu adipeux dans les maladies infectieuses notamment à rechute est probablement complexe et les données de la littérature montrent qu'il peut être la cible et/ou réservoir de divers agents pathogènes alors même que ni bactériémie ni infection d'autres organes ne sont détectées.

Le réservoir cellulaire de *C. burnetii* pourrait être aussi bien les adipocytes que les macrophages du tissu adipeux. Malgré le fait que le traitement, à base de doxycycline et hydroxychloroquine, a nettement amélioré le pronostic de la fièvre Q, des rechutes et/ou des chronicités continuent à être rapportées chez les personnes immunodéprimées, suite à des grossesses répétées, aux traitements par rayons X ou cortisone ou, enfin, chez les patients atteints d'une valvulopathie.

L'objectif de cette étude préliminaire est d'apporter une meilleure compréhension des mécanismes qui gouvernent la rechute à *C. burnetii*. Nous avons pour cela testé l'effet de la dexaméthasone sur la lipogenèse en présence et en absence de l'infection à *C. burnetii*. Nos résultats montrent que l'infection à *C. burnetii* accroît la lipogenèse, alors que le traitement par dexaméthasone a un effet lipolytique sur les adipocytes.

2. Matériels et Méthodes

Les expérimentations concernant l'infection par *C. burnetii* ont été conduites dans un laboratoire de niveau de sécurité biologique 3 (NSB3) sous une hotte à flux laminaire par une personne habilitée.

2.1. Préparation de *C. burnetii*

C. burnetii (souche Nine Mile, RSA493) a été cultivée dans des cellules L929 infectées pour 7-10 jours, puis les bactéries ont été récoltées, soniquées et quantifiées, comme décrit précédemment²³⁴. La viabilité bactérienne a été évaluée à l'aide du kit LIVE/DEAD BacLight (Molecular Probes).

2.2. Différenciation des adipocytes *in vitro*

La différenciation en adipocytes de fibroblastes de la lignée embryonnaire murine 3T3 a été obtenue de la manière suivante. Après décongélation, les cellules sont incubées en présence de 25 ml de DMEM contenant 10% sérum de vœu fœtal et de L-glutamine pendant 3 jours à 37°C. A environ 70% de confluence, les cellules sont trypsinées puisensemencées dans des plaques à 24 puits. Après 6 jours de culture, les cellules sont incubées en présence de différents facteurs de stimulation tels que l'IBMX (0,5mM), de l'insuline (1 µg/ml) et de la dexaméthasone (1 µM). Après deux jours d'incubation, le milieu est remplacé par un milieu contenant du sérum de vœu fœtal et de l'insuline. Les adipocytes sont obtenus après 15 jours de culture (**Figure 12**). La différenciation en adipocytes est vérifiée par la présence de nombreuses gouttelettes lipidiques avec un aspect arrondi qui sont visualisées par la coloration au *Red Oil* qui colore les lipides en rouge (**Figure 12**).

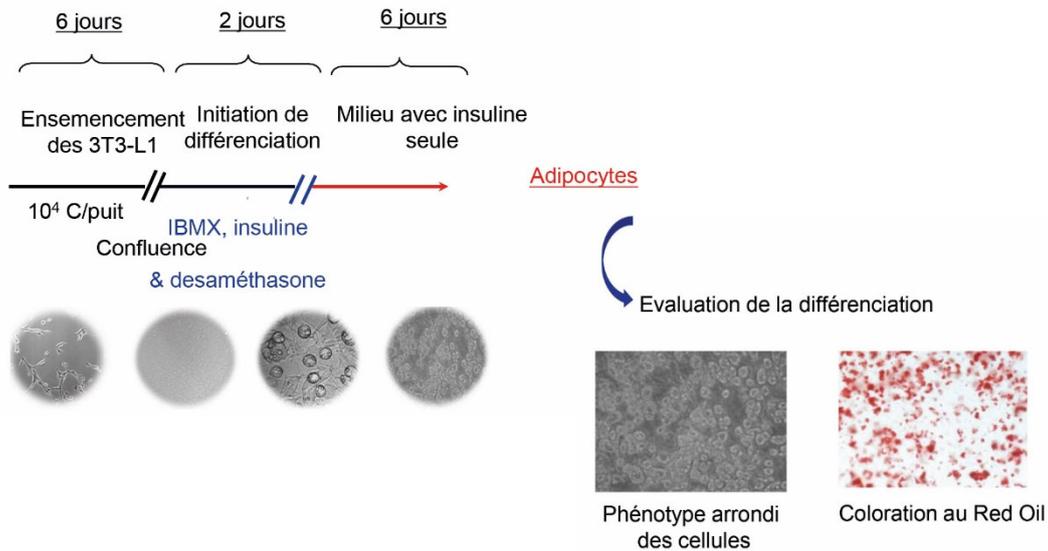


Figure 12. Différenciation des adipocytes *in vitro*

2.3. Infection par *C. burnetii* des adipocytes différenciés *in vitro*

La différenciation des cellules 3T3 en adipocytes est obtenue après 2 semaines de culture. Après vérification de cette différenciation, les adipocytes sont infectés par *C. burnetii* pendant 4 h par 50 bactéries/cellule. Après lavage des cellules afin d'éliminer les bactéries libres, les cellules adipocytaires sont incubées pendant 3 jours dans du DMEM. L'effet de l'infection sur la lipogenèse au sein des adipocytes est alors étudié en quantifiant la surface des gouttelettes lipidiques par microscopie et comparaison entre cellules infectées et cellules non infectées (**Figure 13**).

2.4. Traitement des adipocytes différenciés *in vitro* par la dexaméthasone

Les adipocytes sont traités à J-1 avant l'infection par la dexaméthasone puis sont infectés à J0 comme décrit ci-dessus, et la quantification est réalisée comme précédemment (**Figure 13**).

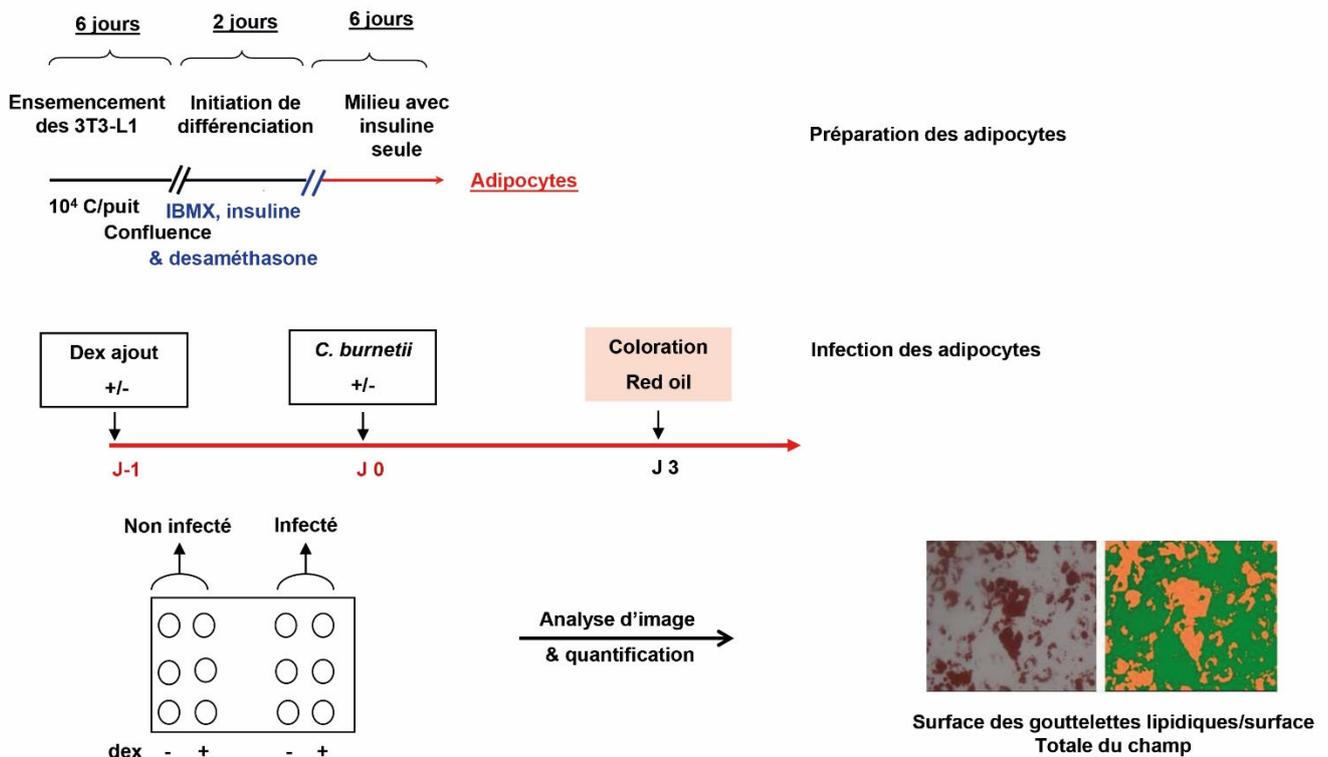


Figure 13. Méthodologie expérimentale

3. Résultats

3.1. Effet de *C. burnetii* et de la dexaméthasone sur la lipogenèse

L'infection à *C. burnetii* accroît significativement ($P < 0.001$) la quantité (surface) des gouttelettes lipidiques par rapport au contrôle sans infection (**Figure 14**).

L'ajout de la dexaméthasone réduit significativement la surface de ces gouttelettes lipidiques (**Figure 14**) aussi bien en condition infectée que non infectée, ce qui suggère que la dexaméthasone un effet lipolytique sur les adipocytes.

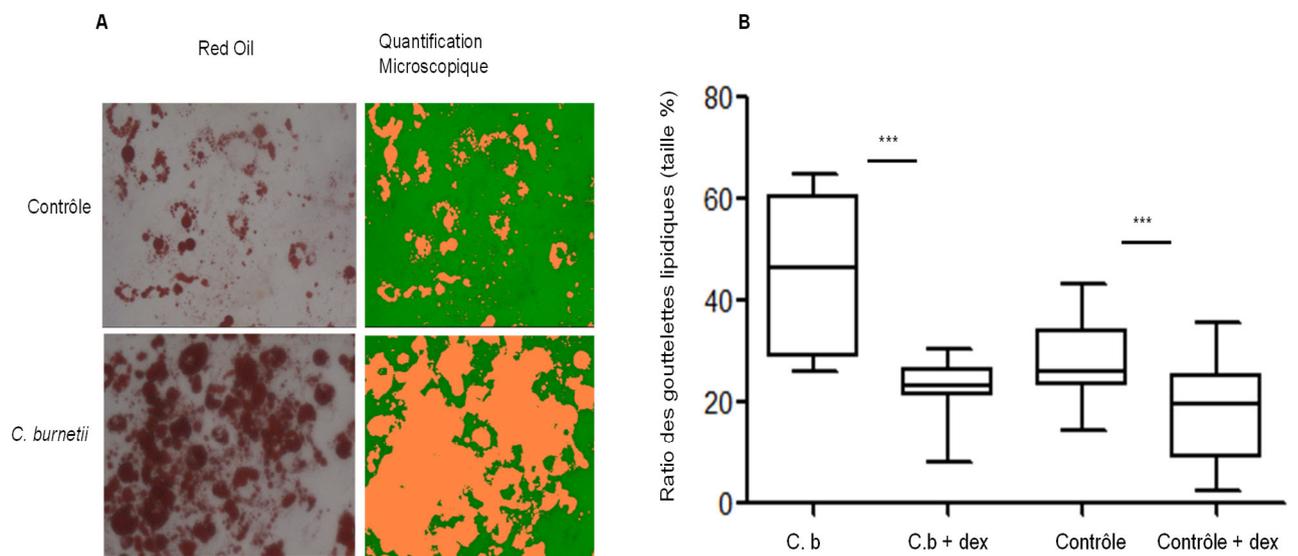


Figure 14. Effet de l'infection à *C. burnetii* et le traitement à la dexaméthasone sur la lipogenèse

Les adipocytes infectés par *C. burnetii* et colorés au Oil-red-O- montrent des gouttelettes lipidiques plus grosses que les témoins non infectés (A), comme l'a confirmé l'analyse d'image de la taille des gouttelettes lipidiques (B).

IV. Conclusion/ Perspectives

La revue de la littérature a permis de mettre en évidence la place du tissu adipeux comme cible et/ou réservoir de certains agents pathogènes à rechute.

Le tissu adipeux via ses différentes sécrétions moléculaires a un profond impact sur le système immunitaire. Les mécanismes par lesquels il contribue à la réponse immune peuvent consister en des effets directs des cellules immunitaires résidentes dans le tissu adipeux ou des effets indirects par lesquels les adipocytes modulent la fonction des cellules immunes de manière endocrine et/ou paracrine. Très probablement, le tissu adipeux contribue à la réponse immune via ces deux modalités. Cependant, davantage de données sont nécessaires pour déterminer l'importance de l'un ou l'autre des mécanismes lors d'une provocation immunitaire ou si l'importance relative varie avec la source et le type de provocation.

L'adipocyte est une cellule d'une grande taille avec une grande plasticité et peut multiplier jusqu'à dix fois sa taille initiale²³⁵.

La modulation de la lipogenèse au sein des adipocytes pendant les infections ou pendant les situations de stress pourrait participer à l'implantation ou au contraire à la libération des bactéries présentes au sein du tissu adipeux.

Nous avons montré que *C. burnetii* augmente l'accumulation des gouttelettes lipidiques au sein des adipocytes. Ce processus a été également observé en cas d'infection par les mycobactéries et il a été suggéré comme mécanisme de survie des mycobactéries dans un état non répliatif.

Il serait intéressant, de quantifier également l'expression des marqueurs de la lipogenèse au sein des adipocytes durant l'infection à *C. burnetii* (ex. *Glut4*, *Fasn*, *Acc*, *Dgat1*, *Dgat2*).

L'activité biologique des adipocytes peut être modulée par les hormones, les cytokines/chimiokines ou diverses macromolécules. Il est donc possible que la réactivation de certains agents pathogènes à partir du tissu adipeux dépende de multiples stimuli physiologiques. Afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la réactivation de *C. burnetii* à partir du tissu adipeux, nous nous sommes intéressés aux effets d'une immunosuppression. Nous avons pour cela testé la dexaméthasone. Nos résultats montrent que l'ajout de la dexaméthasone a un effet lipolytique sur les adipocytes, comme mis en évidence par la moindre accumulation des gouttelettes lipidiques.

Il serait intéressant dans le futur de mesurer le taux de glycérol, de triglycérol et/ou d'adiponectine, reflet direct de la lipolyse ainsi que l'expression des gènes liés à la lipolyse (*Atgl*, *Hsl*), dans le surnageant de culture des adipocytes dans les différentes conditions (présence et absence de dexaméthasone), un taux élevé de ces molécules correspondrait à une lipolyse plus importante.

Il serait également intéressant de travailler sur des adipocytes issus de lignées primaires obtenues *ex vivo* à partir de tissu adipeux murin provenant éventuellement de différentes régions anatomiques (tissu adipeux blanc surtout localisé au niveau viscéral et péritonéal et tissu adipeux brun situé au niveau dorsal).

Il me semblerait aussi judicieux de travailler sur des biopsies de tissu adipeux de patients atteints d'une fièvre Q aiguë ou d'une fièvre Q chronique/persistante et de comparer la présence bactérienne au sein de ce tissu adipeux à la bactériémie et à la charge bactérienne au sein de tissus contrôles.

La compréhension du rôle du tissu adipeux dans l'infection par *C. burnetii* pourrait ouvrir la voie à une meilleure stratégie thérapeutique pour éradiquer les bactéries persistantes ainsi qu'une optimisation de la prise en charge des patients. Elle permettrait également d'aborder le problème plus général du rôle du tissu adipeux comme réservoir à partir duquel les germes impliqués dans des maladies à rechute peuvent être réactivés.

Une dernière perspective pourrait être d'apporter des modifications aux antibiotiques actuellement utilisés afin d'augmenter leurs propriétés lipophiles de telle sorte qu'ils atteignent les bactéries au sein du tissu adipeux tout en gardant leurs propriétés pharmaco-biologiques.

La compréhension du rôle du tissu adipeux dans ces maladies à rechute permettrait de garantir une meilleure prise en charge des patients et d'éviter les rechutes ultérieures.

Bibliographie

1. Desruisseaux, M. S., Nagajyothi, Trujillo, M. E., Tanowitz, H. B. & Scherer, P. E. Adipocyte, adipose tissue, and infectious disease. *Infect. Immun.* **75**, 1066–1078 (2007).
2. Di Benedetto, P., Cipriani, P., Ruscitti, P., Liakouli, V. & Giacomelli, R. Adipose stromal vascular fraction and regenerative therapy in SSc: response to the article by Magalon et al. *Ann. Rheum. Dis.* **79**, (2020).
3. André, J. M. *et al.* Histologie : les tissus. (2007).
4. Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J. & Walsh, K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol.* **11**, 85–97 (2011).
5. Ibrahim, M. M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes. Rev.* **11**, 11–18 (2010).
6. Kelley, D. E., Thaete, F. L., Troost, F., Huwe, T. & Goodpaster, B. H. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **278**, (2000).
7. Nseir, I. *et al.* Use of adipose tissue and stromal vascular fraction in hand surgery. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* **103**, 927–932 (2017).
8. Kershaw, E. E. & Flier, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 2548–2556 (2004).
9. Berry, D. C., Stenesen, D., Zeve, D. & Graff, J. M. The developmental origins of adipose tissue. *Development* **140**, 3939–3949 (2013).
10. Nedergaard, J., Bengtsson, T. & Cannon, B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **293**, (2007).
11. Nicholls, D. G. & Rial, E. A history of the first uncoupling protein, UCP1. *J. Bioenerg. Biomembr.* **31**, 399–406 (1999).
12. Svensson, P. A. *et al.* Gene expression in human brown adipose tissue. *Int. J. Mol. Med.* **27**, 227–232 (2011).
13. Stephens, M., Ludgate, M. & Rees, D. A. Brown fat and obesity: the next big thing? *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. **74**, 661–670 (2011).
14. Tibi, M. La Boule de Bichat et ses utilisations en chirurgie orale. Médecine humaine et pathologie. La Faculté de Chirurgie Dentaire de Nice (2013).
15. Petrovic, N. *et al.* Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *J. Biol. Chem.* **285**, 7153–7164 (2010).
16. Sidossis, L. & Kajimura, S. Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis. *J. Clin. Invest.* **125**, 478–486 (2015).

17. Waldén, T. B., Hansen, I. R., Timmons, J. A., Cannon, B. & Nedergaard, J. Recruited vs. nonrecruited molecular signatures of brown, ‘brite,’ and white adipose tissues. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **302**, (2012).
18. Kershaw, E. E. & Flier, J. S. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 2548–2556 (2004).
19. Touret, N. Les cellules souches du tissu adipeux : état de l’art et perspectives en odonto-stomatologie. Faculté de Chirurgie Dentaire, de Nice (2015).
20. Billon, N. *et al.* The generation of adipocytes by the neural crest. *Development* **134**, 2283–2292 (2007).
21. Billon, N., Monteiro, M. C. & Dani, C. Developmental origin of adipocytes: new insights into a pending question. *Biol. cell* **100**, 563–575 (2008).
22. Stricker, M. S. E. Graisse à la face. in *Médecine buccale* **10**, 57164-57167 (2010).
23. Tharanon, W., Stella, J. P., Epker, B. N. Applied surgical anatomy of the buccal fat pad. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* **2**, 377–386 (1990).
24. Bichat. X. Anatomie générale appliquée à la physiologie et à la médecine. Grosson, Gabon et Cie, Paris (1771-1802).
25. Clawson, J. R., Kline, K. K., Armbrecht, E. C. Trauma-induced avulsion of the buccal fat pad into the mouth: report of case. *J Oral Surg* . **26**, 546–547 (1968).
26. Stuzin, J. M., Wagstrom, L., Kawamoto, H. K. & Wolfe, S. A. Anatomy of the frontal branch of the facial nerve: the significance of the temporal fat pad. *Plast. Reconstr. Surg.* **83**, 265–271 (1989).
27. Rattan, V. A simple technique for use of buccal pad of fat in temporomandibular joint reconstruction. *J. Oral Maxillofac. Surg.* **64**, 1447–1451 (2006).
28. Holton, L. H. *et al.* The buccal fat pad flap for periorbital reconstruction: a cadaver dissection and report of two cases. *Plast. Reconstr. Surg.* **114**, 1529–1533 (2004).
29. Poissonnet, C. M., LaVelle, M. & Burdi, A. R. Growth and development of adipose tissue. *J. Pediatr.* **113**, 1–9 (1988).
30. Basdevant, A. Obesity epidemic: origins and consequences. *C. R. Biol.* **329**, 562–569 (2006).
31. Fonseca-Alaniz, M. H., Takada, J., Alonso-Vale, M. I. C. & Lima, F. B. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J. Pediatr. (Rio. J).* **83**, (2007).
32. Crandall, D. L., Hausman, G. J. & Kral, J. G. A review of the microcirculation of adipose tissue: anatomic, metabolic, and angiogenic perspectives. *Microcirculation* **4**, 211–232 (1997).
33. Khan, T. *et al.* Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen VI. *Mol. Cell. Biol.* **29**, 1575–1591 (2009).

34. Muona, P., S. Jaakkola, R. Z. Zhang, T. C. Pan, L. Pelliniemi, L. Risteli, M. L. Chu, J. Uitto, & Peltonen, J. Hyperglycemic glucose concentrations up-regulate the expression of type VI collagen *in vitro*. Relevance to alterations of peripheral nerves in diabetes mellitus. *Am. J. Pathol* **142**, 1586–1597 (1993).
35. Berria, R. *et al.* Increased collagen content in insulin-resistant skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **290**, (2006).
36. Zuk, P. A. *et al.* Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.* **7**, 211–228 (2001).
37. Kim, J. Y. *et al.* Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J. Clin. Invest.* **117**, 2621–2637 (2007).
38. Rodbell, M. The metabolism of isolated fat cells. IV. Regulation of release of protein by lipolytic hormones and insulin. *J. Biol. Chem.* **241**, 3909–3917 (1966).
39. Cousin, B., André, M., Arnaud, E., Pénicaud, L. & Casteilla, L. Reconstitution of lethally irradiated mice by cells isolated from adipose tissue. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **301**, 1016–1022 (2003).
40. Lendeckel, S. *et al.* Autologous stem cells (adipose) and fibrin glue used to treat widespread traumatic calvarial defects: case report. *J. Craniomaxillofac. Surg.* **32**, 370–373 (2004).
41. Güven, S. *et al.* Engineering of large osteogenic grafts with rapid engraftment capacity using mesenchymal and endothelial progenitors from human adipose tissue. *Biomaterials* **32**, 5801–5809 (2011).
42. Daumas, A. *et al.* Long-term follow-up after autologous adipose-derived stromal vascular fraction injection into fingers in systemic sclerosis patients. *Curr. Res. Transl. Med.* **65**, 40–43 (2017).
43. Magalon, J. *et al.* Molecular profile and proangiogenic activity of the adipose-derived stromal vascular fraction used as an autologous innovative medicinal product in patients with systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* **78**, 391–398 (2019).
44. Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi, T., Matsuzawa, Y. & Walsh, K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr. Opin. Lipidol.* **14**, 561–566 (2003).
45. Berg, A. H. & Scherer, P. E. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ. Res.* **96**, 939–949 (2005).
46. Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S. & Spiegelman, B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* **259**, 87–91 (1993).
47. Maffei, M. *et al.* Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat. Med.* **1**, 1155–1161 (1995).
48. Zhang, Y. *et al.* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* **372**, 425–432 (1994).

49. Hu, E., Liang, P. & Spiegelman, B. M. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J. Biol. Chem.* **271**, 10697–10703 (1996).
50. Maeda, K. *et al.* cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **221**, 286–289 (1996).
51. Scherer, P. E., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G. & Lodish, H. F. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J. Biol. Chem.* **270**, 26746–26749 (1995).
52. Lafontan, M. Advances in adipose tissue metabolism. *Int J Obes.* **32**, S39-51 (2008).
53. Lafontan, M. Kidney, adipose tissue, adipocytes--what's new?. *Nephrol. Ther.* **7**, 69–79 (2011).
54. Friedman, J. M. & Halaas, J. L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* **395**, 763–770 (1998).
55. Shimomura, I., Hammer, R. E., Ikemoto, S., Brown, M. S. & Goldstein, J. L. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature* **401**, 73–76 (1999).
56. Oral, E. A. *et al.* Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N. Engl. J. Med.* **346**, 570–578 (2002).
57. 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.* **110**, 1093–1103 (2002).
58. Santos-Alvarez, J., Goberna, R. & Sánchez-Margalet, V. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell. Immunol.* **194**, 6–11 (1999).
59. Kiguchi, N., Maeda, T., Kobayashi, Y., Fukazawa, Y. & Kishioka, S. Leptin enhances CC-chemokine ligand expression in cultured murine macrophage. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **384**, 311–315 (2009).
60. Zarkesh-Esfahani, H. *et al.* Leptin indirectly activates human neutrophils via induction of TNF-alpha. *J. Immunol.* **172**, 1809–1814 (2004).
61. Lord, G. M. *et al.* Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* **394**, 897–901 (1998).
62. Faggioni, R. *et al.* Leptin-deficient (ob/ob) mice are protected from T cell-mediated hepatotoxicity: role of tumor necrosis factor alpha and IL-18. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **97**, 2367–2372 (2000).
63. Matarese, G. *et al.* Requirement for leptin in the induction and progression of autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.* **166**, 5909–5916 (2001).
64. Stepan, C. M., Wang, J., Whiteman, E. L., Birnbaum, M. J. & Lazar, M. A. Activation of SOCS-3 by resistin. *Mol. Cell. Biol.* **25**, 1569–1575 (2005).

65. Tripathi, D., Kant, S., Pandey, S. & Ehtesham, N. Z. Resistin in metabolism, inflammation, and disease. *FEBS J.* **287**, 3141–3149 (2020).
66. Huang, X. & Yang, Z. Resistin's, obesity and insulin resistance: the continuing disconnect between rodents and humans. *J. Endocrinol. Invest.* **39**, 607–615 (2016).
67. Banerjee, R. R. & Lazar, M. A. Resistin: molecular history and prognosis. *J. Mol. Med. (Berl)*. **81**, 218–226 (2003).
68. Steppan, C. M. *et al.* The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* **409**, 307–312 (2001).
69. Heilbronn, L. K. *et al.* Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in non obese, obese, and obese diabetic subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 1844–1848 (2004).
70. Lee, J. H. *et al.* Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **88**, 4848–4856 (2003).
71. Filková, M., Haluzík, M., Gay, S. & Šenolt, L. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clin. Immunol.* **133**, 157–170 (2009).
72. Codoñer-Franch, P. & Alonso-Iglesias, E. Resistin: insulin resistance to malignancy. *Clin. Chim. Acta.* **438**, 46–54 (2015).
73. Silswal, N. *et al.* Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **334**, 1092–1101 (2005).
74. Perovic, E., Mrdjen, A., Harapin, M., Kuna, A. T. & Simundic, A. M. Diagnostic and prognostic role of resistin and copeptin in acute ischemic stroke. *Top. Stroke Rehabil.* **24**, 614–618 (2017).
75. Wang, J. H., Lee, C. J., Yang, C. F., Chen, Y. C. & Hsu, B. G. Serum resistin as an independent marker of aortic stiffness in patients with coronary artery disease. *PLoS One* **12**, (2017).
76. Reilly, M. P. *et al.* Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* **111**, 932–939 (2005).
77. Marciniak, S. J. & Ron, D. Endoplasmic reticulum stress signaling in disease. *Physiol. Rev.* **86**, 1133–1149 (2006).
78. Meunier, L., Usherwood, Y. K., Tae Chung, K. & Hendershot, L. M. A subset of chaperones and folding enzymes form multiprotein complexes in endoplasmic reticulum to bind nascent proteins. *Mol. Biol. Cell* **13**, 4456–4469 (2002).
79. Suragania, M. *et al.* Human resistin, a proinflammatory cytokine, shows chaperone-like activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **110**, 20467–20472 (2013).

80. Sundén-Cullberg, J. *et al.* Pronounced elevation of resistin correlates with severity of disease in severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.* **35**, 1536–1542 (2007).
81. Gui, Y. *et al.* The association between obesity related adipokines and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Oncotarget* **8**, 75389–75399 (2017).
82. Ehtesham, N. Z. *et al.* Treatment end point determinants for pulmonary tuberculosis: human resistin as a surrogate biomarker. *Tuberculosis (Edinb)*. **91**, 293–299 (2011).
83. Gonzalez-Gay, M. A. *et al.* Anti-TNF-alpha therapy modulates resistin in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* **26**, 311–316 (2008).
84. Tabata, M. *et al.* Angiopoietin-like protein 2 promotes chronic adipose tissue inflammation and obesity-related systemic insulin resistance. *Cell Metab.* **10**, 178–188 (2009).
85. Kadomatsu, T., Endo, M., Miyata, K. & Oike, Y. Diverse roles of ANGPTL2 in physiology and pathophysiology. *Trends Endocrinol. Metab.* **25**, 245–254 (2014).
86. Kadomatsu, T., Tabata, M. & Oike, Y. Angiopoietin-like proteins: emerging targets for treatment of obesity and related metabolic diseases. *FEBS J.* **278**, 559–564 (2011).
87. Kim, J. *et al.* Enhanced ANGPTL2 expression in adipose tissues and its association with insulin resistance in obese women. *Sci. Rep.* **8**, (2018).
88. Wu, Z. *et al.* CD146 is a Novel ANGPTL2 Receptor that Promotes Obesity by Manipulating Lipid Metabolism and Energy Expenditure. *Adv. Sci. (Weinheim, Baden-Wuerttemberg, Ger.)* **8**, (2021).
89. Duan, H. *et al.* Targeting endothelial CD146 attenuates neuroinflammation by limiting lymphocyte extravasation to the CNS. *Sci. Rep.* **3**, (2013).
90. Duan, H. *et al.* Soluble CD146 in cerebrospinal fluid of active multiple sclerosis. *Neuroscience* **235**, 16–26 (2013).
91. Xing, S. *et al.* Targeting endothelial CD146 attenuates colitis and prevents colitis-associated carcinogenesis. *Am. J. Pathol.* **184**, 1604–1616 (2014).
92. Jiang, T. *et al.* CD146 is a coreceptor for VEGFR-2 in tumor angiogenesis. *Blood* **120**, 2330–2339 (2012).
93. Leroyer, A. S. *et al.* CD146 (Cluster of Differentiation 146). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **39**, 1026-1033 (2019).
94. Tu, T. *et al.* CD146 acts as a novel receptor for netrin-1 in promoting angiogenesis and vascular development. *Cell Res.* **25**, 275–287 (2015).
95. Luo, Y. *et al.* Macrophagic CD146 promotes foam cell formation and retention during atherosclerosis. *Cell Res.* **27**, 352–372 (2017).
96. Fain, J. N., Madan, A. K., Hiler, M. L., Cheema, P. & Bahouth, S. W. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* **145**, 2273–2282 (2004).

97. Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S. & Spiegelman, B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* **259**, 87–91 (1993).
98. Uysal, K. T., Wiesbrock, S. M., Marino, M. W. & Hotamisligil, G. S. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature* **389**, 610–614 (1997).
99. Hotamisligil, G. S., Budavari, A., Murray, D. & Spiegelman, B. M. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor- α . *J. Clin. Invest.* **94**, 1543–1549 (1994).
100. Hotamisligil, G. S. Inflammatory pathways and insulin action. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **27 Suppl 3**, S53–S55 (2003).
101. Ruan, H. *et al.* Profiling gene transcription *in vivo* reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor- α : implications for insulin resistance. *Diabetes* **51**, 3176–3188 (2002).
102. Kern, P. A. *et al.* The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J. Clin. Invest.* **95**, 2111–2119 (1995).
103. Ruan, H. & Lodish, H. F. Insulin resistance in adipose tissue: Direct and indirect effects of tumor necrosis factor- α . *Cytokine Growth Factor Rev.* **14**, 447–455 (2003).
104. Hivert, M. F. *et al.* Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor- α with insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **93**, 3165–3172 (2008).
105. Dominguez, H. *et al.* Metabolic and vascular effects of tumor necrosis factor- α blockade with etanercept in obese patients with type 2 diabetes. *J. Vasc. Res.* **42**, 517–525 (2005).
106. Ofei, F., Hurel, S., Newkirk, J., Sopwith, M. & Taylor, R. Effects of an engineered human anti-TNF- α antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes* **45**, 881–885 (1996).
107. Lo, J. *et al.* Effects of TNF- α neutralization on adipocytokines and skeletal muscle adiposity in the metabolic syndrome. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **293**, (2007).
108. Marra, M. *et al.* Effect of etanercept on insulin sensitivity in nine patients with psoriasis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* **20**, 731–736 (2007).
109. Bondeson, J. & Maini, R. N. Tumour necrosis factor as a therapeutic target in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases: the clinical experience with infliximab (REMICADE). *Int J Clin Pract.* **55**, 211-216 (2001).
110. Gonzalez-Gay, M. A., De Matias, J. M., Gonzalez-Juanatey, C., Garcia-Porrúa, C., Sanchez-Andrade, A., Martin, J. L. Anti-tumor necrosis factor- α blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* **24**, 83–83 (2006).

111. Stanley, T. L. *et al.* TNF-alpha antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **96**, (2011).
112. Fried, S. K., Bunkin, D. A. & Greenberg, A. S. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **83**, 847–850 (1998).
113. Fernández-Real, J. M. & Ricart, W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr. Rev.* **24**, 278–301 (2003).
114. Wajchenberg, B. L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr. Rev.* **21**, 697–738 (2000).
115. Frühbeck, G., Gómez-Ambrosi, J., Muruzábal, F. J. & Burrell, M. A. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **280**, (2001).
116. Bastard, J. *et al.* Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* **85**, 3338–3342 (2000).
117. Pradhan, A. D., Manson, J. E., Rifai, N., Buring, J. E. & Ridker, P. M. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* **286**, 327–334 (2001).
118. Mooney, R. A. Counterpoint: Interleukin-6 does not have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis. *J. Appl. Physiol.* **102**, 816–818 (2007).
119. Pedersen, B. K., Febbraio, M. A. & Mooney, R. A. Point: Interleukin-6 does have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis. *J. Appl. Physiol.* **102**, 814–819 (2007).
120. Senn, J. J. *et al.* Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J. Biol. Chem.* **278**, 13740–13746 (2003).
121. Kim, H. J. *et al.* Differential effects of interleukin-6 and -10 on skeletal muscle and liver insulin action in vivo. *Diabetes* **53**, 1060–1067 (2004).
122. Klover, P. J., Clementi, A. H. & Mooney, R. A. Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity. *Endocrinology* **146**, 3417–3427 (2005).
123. Kanda, H. *et al.* MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J. Clin. Invest.* **116**, 1494–1505 (2006).
124. Sartipy, P. & Loskutoff, D. J. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **100**, 7265–7270 (2003).
125. Wellen, K. E. & Hotamisligil, G. S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* **112**, 1785–1788 (2003).
126. Weisberg, S. P. *et al.* Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* **112**, 1796–1808 (2003).

127. Xu, H. *et al.* Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.* **112**, 1821–1830 (2003).
128. Gerhardt, C. C., Romero, I. A., Canello, R., Camoin, L. & Strosberg, A. D. Chemokines control fat accumulation and leptin secretion by cultured human adipocytes. *Mol. Cell. Endocrinol.* **175**, 81–92 (2001).
129. Takahashi, K. *et al.* Adiposity elevates plasma MCP-1 levels leading to the increased CD11b-positive monocytes in mice. *J. Biol. Chem.* **278**, 46654–46660 (2003).
130. Van Royen, N. *et al.* Effects of local MCP-1 protein therapy on the development of the collateral circulation and atherosclerosis in Watanabe hyperlipidemic rabbits. *Cardiovasc. Res.* **57**, 178–185 (2003).
131. Wood, I. S., Wang, B., Jenkins, J. R. & Trayhurn, P. The pro-inflammatory cytokine IL-18 is expressed in human adipose tissue and strongly upregulated by TNF α in human adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **337**, 422–429 (2005).
132. Esposito, K. *et al.* Weight loss reduces interleukin-18 levels in obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **87**, 3864–3866 (2002).
133. Mallat, Z. *et al.* Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation* **104**, 1598–1603 (2001).
134. Elhage, R. *et al.* Reduced atherosclerosis in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice. *Cardiovasc. Res.* **59**, 234–240 (2003).
135. Hong-Wei, T. *et al.* IL-18 overexpression promotes vascular inflammation and remodeling in a rat model of metabolic syndrome. *Atherosclerosis* **208**, 350–357 (2010).
136. Ouchi, N. *et al.* Sfrp5 is an anti-inflammatory adipokine that modulates metabolic dysfunction in obesity. *Science* **329**, 454–457 (2010).
137. Scherer, P. E., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G. & Lodish, H. F. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J. Biol. Chem.* **270**, 26746–26749 (1995).
138. Nakano, Y., Tobe, T., Choi-Miura, N. H., Mazda, T. & Tomita, M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J. Biochem.* **120**, 803–812 (1996).
139. Yasuko, N. *et al.* Adiponectin does not bind to gelatin: a new and easy way to purify high-molecular-weight adiponectin from human plasma. *J Lipid Res.* **51**, 210-215 (2010).
140. Chandran, M., Phillips, S. A., Ciaraldi, T. & Henry, R. R. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* **26**, 2442–2450 (2003).
141. Hotamisligil, G. S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* **444**, 860–867 (2006).
142. Yamauchi, T. *et al.* Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* **423**, 762–769 (2003).
143. Díez, J. J. & Iglesias, P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur. J. Endocrinol.* **148**, 293–300 (2003).

144. Hotta, K. *et al.* Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* **50**, 1126–1133 (2001).
145. Kinlaw, W. B. & Marsh, B. Adiponectin and HIV-lipodystrophy: taking HAART. *Endocrinology* **145**, 484–486 (2004).
146. Kubota, N. *et al.* Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J. Biol. Chem.* **277**, 25863–25866 (2002).
147. Maeda, N. *et al.* Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat. Med.* **8**, 731–737 (2002).
148. Combs, T. P. *et al.* A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology* **145**, 367–383 (2004).
149. Scherer, P. E. Adipose tissue: From lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* **55**, 1537–1545 (2006).
150. Halberg, N., Wernstedt-Asterholm, I. & Scherer, P. E. The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **37**, 753–768 (2008).
151. Ikeoka, D. *et al.* Interleukin-6 produced in subcutaneous adipose tissue is linked to blood pressure control in septic patients. *Cytokine* **50**, 284–291 (2010).
152. Westerbacka, J. *et al.* Insulin regulation of MCP-1 in human adipose tissue of obese and lean women. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **294**, (2008).
153. Lumeng, C. N., Bodzin, J. L. & Saltiel, A. R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J. Clin. Invest.* **117**, 175–184 (2007).
154. Fujisaka, S. *et al.* Regulatory mechanisms for adipose tissue M1 and M2 macrophages in diet-induced obese mice. *Diabetes* **58**, 2574–2582 (2009).
155. Castoldi, A., De Souza, C. N., Saraiva Câmara, N. O. & Moraes-Vieira, P. M. The Macrophage Switch in Obesity Development. *Front. Immunol.* **6**, (2016).
156. Grinspoon, S. & Carr, A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N. Engl. J. Med.* **352**, 48–62 (2005).
157. Bacchetti, P. *et al.* Fat distribution in men with HIV infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **40**, 121–131 (2005).
158. Mynarcik, D. C., McNurlan, M. A., Steigbigel, R. T., Fuhrer, J. & Gelato, M. C. Association of severe insulin resistance with both loss of limb fat and elevated serum tumor necrosis factor receptor levels in HIV lipodystrophy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **25**, 312–321 (2000).
159. Riddler, S. A. *et al.* Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* **289**, 2978–2982 (2003).
160. G, K. Mr. Severe coronary artery disease in a young HIV-infected man with no cardiovascular risk factor who was treated with indinavir. *AIDS* **12**:, 2499 (1998).

161. Henry, K. *et al.* Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet (London, England)* **351**, 1328 (1998).
162. Maggi, P. *et al.* Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS* **14**, (2000).
163. Holmberg, S. D. *et al.* Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet (London, England)* **360**, 1747–1748 (2002).
164. Mary-Krause, M., Cotte, L., Simon, A., Partisani, M. & Costagliola, D. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* **17**, 2479–2486 (2003).
165. Friis-Møller, N. *et al.* Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* **349**, 1993–2003 (2003).
166. Friis-Møller, N. *et al.* Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* **349**, 1993–2003 (2003).
167. Mapoure, Y. N. *et al.* Incidence des accidents vasculaires cérébraux chez les patients VIH positifs sous traitement antirétroviral au long court. *Pan Afr. Med. J.* **24**, (2016).
168. Ismael, S. *et al.* HIV Associated Risk Factors for Ischemic Stroke and Future Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 1–19 (2020).
169. Gutierrez, J., Albuquerque, A. L. A. & Falzon, L. HIV infection as vascular risk: A systematic review of the literature and meta-analysis. *PLoS One* **12**, (2017).
170. Benjamin, L. A. *et al.* HIV infection and stroke: current perspectives and future directions. *Lancet. Neurol.* **11**, 878–890 (2012).
171. Bogorodskaya, M., Chow, F. C. & Triant, V. A. Stroke in HIV. *Can. J. Cardiol.* **35**, 280–287 (2019).
172. Alonso, A. *et al.* HIV Infection and Incidence of Cardiovascular Diseases: An Analysis of a Large Healthcare Database. *J. Am. Heart Assoc.* **8**, (2019).
173. Orviz, E., Suárez-Robles, M., Jerez-Fernández, P. & Fernández-Revaldería, M. HIV screening and its possible involvement in patients with stroke. *Enfermedades Infecc. y Microbiol. Clin. (English ed.)* **38**, 350–351 (2020).
174. Nguyen, I., Kim, A. S. & Chow, F. C. Prevention of stroke in people living with HIV. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **63**, 160–169 (2020).
175. Hazan, U. *et al.* Human adipose cells express CD4, CXCR4, and CCR5 [corrected] receptors: a new target cell type for the immunodeficiency virus-1? *FASEB J.* **16**, 1254–1256 (2002).
176. Maurin, T. *et al.* Tumor necrosis factor-alpha stimulates HIV-1 production in primary culture of human adipocytes. *Exp. Cell Res.* **304**, 544–551 (2005).
177. Kosmiski, L., Kuritzkes, D., Lichtenstein, K., Eckel, R. Adipocyte-derived hormone levels in HIV lipodystrophy. *Antivir. Ther.* **8**, 9-15 (2003).

178. Mynarcik, D. C. *et al.* Adiponectin and leptin levels in HIV-infected subjects with insulin resistance and body fat redistribution. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **31**, 514–520 (2002).
179. Shulman, G. I. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Invest.* **106**, 171–176 (2000).
180. Leiby, D. A., Herron, R. M., Read, E. J., Lenes, B. A. & Stumpf, R. J. *Trypanosoma cruzi* in Los Angeles and Miami blood donors: impact of evolving donor demographics on seroprevalence and implications for transfusion transmission. *Transfusion* **42**, 549–555 (2002).
181. Vaidian, A. K., Weiss, L. M. & Tanowitz, H. B. Chagas' disease and AIDS. *Kinetoplastid Biol. Dis.* **3**, (2004).
182. Barcán, L. *et al.* Transmission of *T. cruzi* infection via liver transplantation to a nonreactive recipient for Chagas' disease. *Liver Transpl.* **11**, 1112–1116 (2005).
183. Sartori, A. M. C. *et al.* *Trypanosoma cruzi* parasitemia in chronic Chagas disease: comparison between human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative patients. *J. Infect. Dis.* **186**, 872–875 (2002).
184. Lages-Silva, E., Ramirez, L. E., Silva-Vergara, M. L. & Chiari, E. Chagasic meningoencephalitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: diagnosis, follow-up, and genetic characterization of *Trypanosoma cruzi*. *Clin. Infect. Dis.* **34**, 118–123 (2002).
185. Rocha, A. *et al.* Pathology of patients with Chagas' disease and acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **50**, 261–268 (1994).
186. Sartori, A. M. *et al.* Reactivation of Chagas' disease in a human immunodeficiency virus-infected patient leading to severe heart disease with a late positive direct microscopic examination of the blood. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **59**, 784–786 (1998).
187. Guariento, M. E., Saad, M. J., Muscelli, E. O., Gontijo, J. A. Heterogenous insulin response to an oral glucose load by patients with the indeterminate clinical form of Chagas' disease. *Braz J Med Biol Res.* **26**, 491–495 (1993).
188. Oliveira, L. C., Juliano, Y., Novo, N. F., Neves, M. M. Blood glucose and insulin response to intravenous glucose by patients with chronic Chagas' disease and alcoholism. *Braz J Med Biol Res.* **26**, 1187–1190 (1993).
189. Tanowitz, H. B., Amole, B., Hewlett, D., Wittner, M. *Trypanosoma cruzi* infection in diabetic mice. *Hyg, Trans R Soc Trop Med.* **82**, 90-93 An inositol (1988).
190. Amole, B. O., Wittner, M., Hewlett, D. & Tanowitz, H. B. *Trypanosoma brucei*: infection in murine diabetes. *Exp. Parasitol.* **60**, 342–347 (1985).
191. Combs, T. P., Nagajyothi, S., Mukherjee, S., De Almeida, C. J. G., Jelicks, L. A., Schubert, W. *et al.* The adipocyte as an important target cell for *Trypanosoma cruzi* infection. *J Biol Chem.* **280**, 24085–24094 (2005).
192. Hölscher, C. *et al.* Tumor necrosis factor alpha-mediated toxic shock in *Trypanosoma cruzi*-infected interleukin 10-deficient mice. *Infect. Immun.* **68**, 4075–4083 (2000).

193. Tetaud, E., Barrett, M. P., Bringaud, F. & Baltz, T. Kinetoplastid glucose transporters. *Biochem. J.* **325** (Pt 3), 569–580 (1997).
194. Kirchhoff, L. V., Weiss, L. M., Wittner, M. & Tanowitz, H. B. Parasitic diseases of the heart. *Front. Biosci.* **9**, 706–723 (2004).
195. Misek, D. E. & Saltiel, A. R. An inositol phosphate glycan derived from a *Trypanosoma brucei* glycosyl phosphatidylinositol promotes protein dephosphorylation in rat epididymal adipocytes. *Endocrinology* **135**, 1869–1876 (1994).
196. White, N. J. *et al.* Severe hypoglycemia and hyperinsulinemia in falciparum malaria. *N. Engl. J. Med.* **309**, 61–66 (1983).
197. Elased, K. & Playfair, J. H. Hypoglycemia and hyperinsulinemia in rodent models of severe malaria infection. *Infect. Immun.* **62**, 5157–5160 (1994).
198. Phillips, R. E., Looareesuwan, S., Molyneux, M. E., Hatz, C., Warrell, D. A. Hypoglycaemia and counterregulatory hormone responses in severe falciparum malaria: treatment with Sandostatin . *Q J Med.* **86**, 233–40 (1993).
199. Nagajyothi, F. *et al.* Chagas disease, adipose tissue and the metabolic syndrome. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* **104 Suppl 1**, 219–225 (2009).
200. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019.
201. Cohen, A., Mathiasen, V. D., Schön, T. & Wejse, C. The global prevalence of latent tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* **54**, (2019).
202. World Health Organization. Latent TB Infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management. *Patient Care* **38**, 13–14 (2019).
203. Fine, P. E., Small, P. M. Exogenous reinfection in tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* **341**, 1226–1227 (1999).
204. van Rie, A. *et al.* Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N. Engl. J. Med.* **341**, 1174–1179 (1999).
205. Farer, L. S., Lowell, A. M. & Meador, M. P. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am. J. Epidemiol.* **109**, 205–217 (1979).
206. Neyrolles, O. *et al.* Is adipose tissue a place for *Mycobacterium tuberculosis* persistence? *PLoS One* **1**, (2006).
207. Erol, A. Visceral adipose tissue specific persistence of *Mycobacterium tuberculosis* may be reason for the metabolic syndrome. *Med. Hypotheses* **71**, 222–228 (2008).
208. Tyrrell, D. A., McLauchlan, S. L., Goodwin, C. S. The growth of some mycobacteria on cultured human tissues. *Pathol, Br J Exp.* **56**, 99–102 (1975).
209. Godard, C. M. Attempts to cultivate *Mycobacterium leprae* in fat tissue. *Acta Leprol.* **8**, 133–135 (1993).
210. Garton, N. J., Christensen, H., Minnikin, D. E., Adegbola, R. A. & Barer, M. R. Intracellular lipophilic inclusions of mycobacteria *in vitro* and in sputum. *Microbiology* **148**, 2951–2958 (2002).

211. Alvarez, H. M. & Steinbüchel, A. Triacylglycerols in prokaryotic microorganisms. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **60**, 367–376 (2002).
212. D'Arcy Hart, F., Armstrong, J. A. & Brodaty, E. Calixarenes with host-mediated potency in experimental tuberculosis: Further evidence that macrophage lipids are involved in their mechanism of action. *Infect. Immun.* **64**, 1491–1493 (1996).
213. Cole, S. T. *et al.* Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* **393**, 537–544 (1998).
214. Wayne, L. G. & Sohaskey, C. D. Nonreplicating persistence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Annu. Rev. Microbiol.* **55**, 139–163 (2001).
215. Hu, Y., Coates, A. R., Mitchison, D. A. Sterilising action of pyrazinamide in models of dormant and rifampicin-tolerant *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis.* **10**, 317–322 (2006).
216. Barker, L. F., Palmer, A. E., Kirschstein, R. L., Hopps, H. E. & Patt, J. K. Experimental infection with *Rickettsia prowazekii* in rhesus and vervet monkeys. *J. Infect. Dis.* **117**, 285–291 (1967).
217. Bise, G. & Coninx, R. Epidemic typhus in a prison in Burundi. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **91**, 133–134 (1997).
218. Netesov, S. V. & Conrad, J. L. Emerging infectious diseases in Russia, 1990-1999. *Emerg. Infect. Dis.* **7**, 1–5 (2001).
219. Massung, R. F., Davis, L. E., Slater, K., McKechnie, D. B. & Puerzer, M. Epidemic typhus meningitis in the southwestern United States. *Clin. Infect. Dis.* **32**, 979–982 (2001).
220. Bechah, Y., Paddock, C. D., Capo, C., Mege, J. L. & Raoult, D. Adipose tissue serves as a reservoir for recrudescence *Rickettsia prowazekii* infection in a mouse model. *PLoS One* **5**, (2010).
221. Abraham, S. M. *et al.* Antiinflammatory effects of dexamethasone are partly dependent on induction of dual specificity phosphatase 1. *J. Exp. Med.* **203**, 1883–1889 (2006).
222. Slater, G. G. Adrenal ascorbic acid, plasma and adrenal corticoid response to fasting in young rats. *Endocrinology* **70**, 18–23 (1962).
223. Krotkiewski, M. & Bjorntorp, P. The effects of dexamethasone and starvation on body composition and regional adipose tissue cellularity in the rat. *Acta Endocrinol. (Copenh)*. **80**, 667–675 (1975).
224. Price, W. H. Studies on the interepidemic survival of louse borne epidemic typhus fever. *J. Bacteriol.* **69**, 106–107 (1955).
225. Parker R T , Menon P G , Merideth A M , Snyder M J, W. T. E. Persistence of *Rickettsia rickettsii* in a patient recovered from Rocky Mountain spotted fever. *J Immunol.* **73**, 383–386 (1954).
226. Raoult, D., Marrie, T. J. & Mege, J. L. Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect. Dis.* **5**, 219–226 (2005).

227. Tissot-Dupont, H. & Raoult, D. Q fever. *Infect. Dis. Clin. North Am.* **22**, 505–514 (2008).
228. Benslimani, A., Fenollar, F., Lepidi, H. & Raoult, D. Bacterial zoonoses and infective endocarditis, Algeria. *Emerg. Infect. Dis.* **11**, 216–224 (2005).
229. Harris, R. J., Storm, P. A., Lloyd, A., Arens, M. & Marmion, B. P. Long-term persistence of *Coxiella burnetii* in the host after primary Q fever. *Epidemiol. Infect.* **124**, 543–549 (2000).
230. Freylikhman, O., Tokarevich, N., Suvorov, A., Vorobiova, E. & Totolian, A. *Coxiella burnetii* persistence in three generations of mice after application of live attenuated human M-44 vaccine against Q fever. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **990**, 496–499 (2003).
231. Bechah, Y. *et al.* Persistence of *Coxiella burnetii*, the agent of Q fever, in murine adipose tissue. *PLoS One* **9**, (2014).
232. Ghigo, E. *et al.* Intracellular life of *Coxiella burnetii* in macrophages. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1166**, 55–66 (2009).
233. Benoit, M., Desnues, B. & Mege, J.-L. Macrophage polarization in bacterial infections. *J. Immunol.* **181**, 3733–3739 (2008).
234. Ben Amara, A. *et al.* *Coxiella burnetii*, the agent of Q fever, replicates within trophoblasts and induces a unique transcriptional response. *PLoS One* **5**, (2010).
235. Ledoux, S. *et al.* Subcutaneous Stromal Cells and Visceral Adipocyte Size Are Determinants of Metabolic Flexibility in Obesity and in Response to Weight Loss Surgery. *Cells* **11**, (2022).

Abréviations

ASC :	Adipose Stromal/Stem Cells
CCL-2 :	Chemokine ligand 2
FSV :	Fraction stroma vasculaire
IFN- γ :	Interféron gamma
IL :	Interleukine
IL-6R :	Récepteur de l'IL-6
JAK2 :	Janus kinase 2
<i>M. leprae</i> :	<i>Mycobacterium leprae</i>
<i>M. tuberculosis</i> :	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NEFAs :	Non-esterified fatty acids
NF- κ B :	Nuclear factor-kappa B
PPAR-g :	Peroxisome proliferator-activated receptors
<i>R. prowazekii</i> :	<i>Rickettsia prowazekii</i>
<i>SFRP5</i> (Secreted Frizzled Related Protein 5) :	Protéine sécrétée liée à Frizzled 5
SOCS-3 :	Suppressor of cytokine signaling-3
sSTAT3 :	Signal transducer and activator of transcription3
<i>T. cruzi</i> :	<i>Trypanosoma cruzi</i>
TNF :	Facteur de nécrose tumorale
UCP1 :	UnCoupling Protein 1
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Résumé

Le tissu adipeux, qui représente 15 à 25% de la masse corporelle, a longtemps été considéré comme un simple tissu de stockage des lipides permettant de survivre à des épisodes d'apports caloriques limités. Il est composé majoritairement d'adipocytes mais également d'autres types cellulaires tels que fibroblastes, macrophages, cellules endothéliales et péricytes communément appelés « stroma vasculaire ». Le tissu adipeux constitue en réalité un véritable organe endocrine qui sécrète une grande variété de molécules biologiquement actives, les adipokines, qui lui permettent d'interagir avec les autres tissus/organes mais qui, en certaines circonstances, peuvent jouer un rôle dans diverses dysrégulations métaboliques et endocriniennes. Il est en outre une source abondante de cellules souches mésenchymateuses (CSMs) qui produisent des facteurs aux propriétés angiogéniques et immunomodulatrices pouvant être utilisées en thérapie régénératrice.

Pendant de très longues années, peu d'attention a été accordée au rôle du tissu adipeux dans les pathologies infectieuses. Cependant, la nature des cellules qui composent le tissu adipeux ainsi que les molécules qu'il sécrète suggèrent qu'il pourrait jouer un rôle important dans la réponse immunitaire systémique. C'est ainsi que, depuis les années 2000, il est apparu que le tissu adipeux pourrait constituer une cible ou un réservoir pour certains agents pathogènes notamment à rechute. De nombreux arguments montrent en effet que les agents responsables de certaines pathologies à rechute (VIH, *Trypanosoma cruzi*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Rickettsia prowazekii*, *Coxiella burnetii*) utilisent le tissu adipeux comme cible et/ou réservoir alors même que ni bactériémie ni infection d'autres organes ne sont détectées. Il est très probable que la modulation de la lipogenèse due à une déficience du système immunitaire ou à des conditions de stress pourrait faciliter la libération de l'infection latente à partir du tissu adipeux. Nous avons ainsi montré que, dans le contexte d'infection à *C. burnetii*, un traitement des adipocytes par la dexaméthasone produit un effet lipolytique. Une meilleure compréhension du rôle du tissu adipeux dans l'infection à *C. burnetii* pourrait ouvrir la voie à une stratégie thérapeutique utilisant des antibiotiques aux propriétés lipophiles accrues de telle sorte qu'ils atteignent les bactéries au sein du tissu adipeux tout en gardant leurs propriétés pharmaco-biologiques.

Mots-clés : Tissu adipeux, adipocytes, fraction stromale vasculaire, adipokines, agents pathogènes, rechute, dexaméthasone, lipolyse.