Avis de Soutenance

Madame LORRINE BOURNOT

Biologie-Santé - Spécialité Pathologie Vasculaire et Nutrition

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Altération du métabolisme de la vitamine D et augmentation de l'inflammation lors du vieillissement seul ou combiné avec l'obésité.

dirigés par Monsieur Jean-François LANDRIER

Thèse soutenue le ***mardi 19 décembre 2023*** à 14h00
Lieu : Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales secteur Timone (Aix-Marseille Université), bâtiment médecine, 27 Bd Jean Moulin, 13005 Marseille
Salle : de thèse 2 - 1er étage – aile bleue

Composition du jury proposé

M. Jean-François LANDRIER	C2VN - Université d'Aix-Marseille	Directeur de thèse
Mme Karen LAMBERT CORDILLAC	Université de Montpellier	Rapporteure
M. Jérémie TALVAS	UNH - Université de Clermont Ferrand	Rapporteur
M. Philippe OBERT	LaPEC - Université d'Avignon	Examinateur
Mme Sophie BELIARD	C2VN - Université d'Aix-Marseille	Président
M. Bruno BARIOHAY	Biomeostasis	Invité

Mots-clés : Vitamine D,vieillissement,obésité,souris,inflammation,

Résumé :

Au cours du vieillissement et de l'obésité, on sait que le niveau plasmatique de 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) diminue. On suppose classiquement que cette diminution, lors du vieillissement, est en grande partie liée à une réduction du précurseur de la vitamine D (VD) dans l'épiderme. Néanmoins, d'autres mécanismes pourraient contribuer à cette diminution. Notamment une capacité réduite de 25-hydroxylation et/ou une augmentation du stockage de la VD et/ou de la 25(OH)D dans le tissu adipeux blanc (TAB), comme cela a été décrit au cours de l'obésité. De plus, le TAB est bien reconnu dans la littérature comme étant un organe fondamental dans la mise en place de l'inflammation de bas grade lors du vieillissement et de l'obésité. Cependant la relation entre le stockage accru de la VD et l'inflammation du TAB n'est pas encore bien comprise. Ainsi, nous avons tout d'abord étudié l'effet combiné du vieillissement et d'un régime riche en matières grasses (HF) sur le métabolisme de la VD dans les principaux organes impliqués dans son homéostasie, chez la souris. Par la suite, nous avons évalué l'état inflammatoire du TAB et du stockage du cholécalciférol et de la 25(OH)D chez ces animaux afin d'identifier la relation entre le statut en VD et l'inflammation sous l'effet combiné du vieillissement et de l'obésité. Nos données montrent que le métabolisme de la VD est impacté au niveau transcriptionnel chez les souris âgées et les souris âgées obèses, en particulier dans le foie et le TAB, ce qui pourrait contribuer à la diminution des taux circulants de 25(OH)D, via

une diminution de la 25-hydroxylation et une mise en stockage accrue dans le TAB. En parallèle, nos résultats corroborent la théorie selon laquelle l'obésité aggrave l'état inflammatoire de TAB au cours du vieillissement, via la modulation de l'expression des cytokines et micro-ARNs associés (miRNAs) à l'inflammation. La mise en stockage de la VD dans le TAB pourrait cependant contribuer à limiter l'inflammation lors de l'obésité et du vieillissement, grâce aux propriétés anti-inflammatoires de la VD.

LE DOYEN

Georges LEONETTI

Résumé

Au cours du vieillissement et de l'obésité, on sait que le niveau plasmatique de 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) diminue. On suppose classiquement que cette diminution, lors du vieillissement, est en grande partie liée à une réduction du précurseur de la vitamine D (VD) dans l'épiderme. Néanmoins, d'autres mécanismes pourraient contribuer à cette diminution. Notamment une capacité réduite de 25-hydroxylation et/ou une augmentation du stockage de la VD et/ou de la 25(OH)D dans le tissu adipeux blanc (TAB), comme cela a été décrit au cours de l'obésité. De plus, le TAB est bien reconnu dans la littérature comme étant un organe fondamental dans la mise en place de l'inflammation de bas grade lors du vieillissement et de l'obésité. Cependant la relation entre le stockage accru de la VD et l'inflammation du TAB n'est pas encore bien comprise.

Ainsi, nous avons tout d'abord étudié l'effet combiné du vieillissement et d'un régime riche en matières grasses (HF) sur le métabolisme de la VD dans les principaux organes impliqués dans son homéostasie, chez la souris. Par la suite, nous avons évalué l'état inflammatoire du TAB et du stockage du cholécalciférol et de la 25(OH)D chez ces animaux afin d'identifier la relation entre le statut en VD et l'inflammation sous l'effet combiné du vieillissement et de l'obésité.

Nos données montrent que le métabolisme de la VD est impacté au niveau transcriptionnel chez les souris âgées et les souris âgées obèses, en particulier dans le foie et le TAB, ce qui pourrait contribuer à la diminution des taux circulants de 25(OH)D, via une diminution de la 25-hydroxylation et une mise en stockage accrue dans le TAB. En parallèle, nos résultats corroborent la théorie selon laquelle l'obésité aggrave l'état inflammatoire de TAB au cours du vieillissement, via la modulation de l'expression des cytokines et micro-ARNs associés (miRNAs) à l'inflammation. La mise en stockage de la VD dans le TAB pourrait cependant contribuer à limiter l'inflammation lors de l'obésité et du vieillissement, grâce aux propriétés anti-inflammatoires de la VD.

Abstract

During aging and obesity, it is well-established that plasma levels of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) decrease. It is conventionally assumed that this decrease during aging is largely attributed to a reduction in the precursor of vitamin D (VD) in the skin. However, other mechanisms may contribute to this decrease. Notably, reduced 25-hydroxylation capacity and/or increased storage of VD and/or 25(OH)D in white adipose tissue (WAT) have been described in obesity. Furthermore, WAT is well-recognized in the literature as a fundamental organ in the development of low-grade inflammation during aging and obesity. However, the relationship between increased VD storage and WAT inflammation is not yet well understood.

Therefore, we first investigated the combined effect of aging and a high-fat diet (HF) on VD metabolism in the major organs involved in its homeostasis in mice. Subsequently, we assessed the inflammatory status of WAT and the storage of cholecalciferol and 25(OH)D in these animals to identify the relationship between VD status and inflammation under the combined effects of aging and obesity.

Our data demonstrate that VD metabolism is transcriptionally impacted in aged mice and obese aged mice, especially in the liver and WAT, which could contribute to the reduction in circulating 25(OH)D levels through decreased 25-hydroxylation and increased storage in WAT. Additionally, our results support the theory that obesity exacerbates the inflammatory state of WAT during aging, through the modulation of cytokines and inflammation-associated microRNAs (miRNAs) expression. However, this storage of VD in WAT may contribute to limiting inflammation during obesity and aging, thanks to the anti-inflammatory properties of VD.