



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **28 février 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **CHEHIMI Marwa**

Titre de la thèse : « Régulations fonctionnelles des lymphocytes T par les cellules souches adipocytaires : implication dans l'inflammation chronique et l'insulino-résistance du tissu adipeux du sujet obèse »



Résumé

En condition d'obésité, le tissu adipeux est le théâtre d'infiltration et d'accumulation de cellules immunitaires dont les lymphocytes Th17, impliqués dans de nombreuses maladies inflammatoires chroniques et auto-immunes. Les mécanismes d'activation et de prolifération des Th17 au sein du tissu adipeux ne sont pas connus. Nous avons suggéré un rôle des cellules souches adipocytaires (CSA) dans l'induction de l'inflammation médiée par les Th17. Nos résultats montrent, pour la première fois, et grâce à un modèle de co-culture combinant les CSA du tissu adipeux obèse avec des cellules mononucléées du sang circulant, que seules les CSA issues de sujets obèses, et non pas de sujets minces, sont capables d'induire l'activation des Th17 et des monocytes, qui en retour activent la sécrétion d'IL-6 par les CSA. L'environnement inflammatoire, induit par cette interaction, est à l'origine de l'inhibition de l'adipogenèse et de la réduction de la sensibilité à l'insuline des adipocytes. De plus, tout comme les CSA, les adipocytes issus de sujets obèses induisent le même phénotype inflammatoire. Enfin, une étude en cours nous a permis de montrer que les acides gras polyinsaturés de type ω -3, inhibent spécifiquement l'activation des Th17 mais n'ont aucun impact sur les monocytes inflammatoires, dans notre modèle, possiblement lié à une inhibition de l'expression d'ICAM-1. En conclusion, une triade inflammatoire constituée de CSA ou d'adipocytes issus de sujets obèses combinés avec des monocytes et des Th17, forme un cercle vicieux où l'inflammation est maintenue et amplifiée.

Mots clés : obésité, cellules souches adipocytaires, inflammation, Th17, monocytes, oméga-3, métabolisme