



Julie Brossaud (5/12/2013 ; 14h ; ENSTBB)

## **Modulation pré et post-récepteur de l'exposition aux glucocorticoïdes : Rôles du diabète de type 1 et de la vitamine A**

Jury : Pr. L. Bordenave. PUPH, Bordeaux, **Président**  
Pr. M. Duclos. PUPH, Clermont Fd, **Rapporteur**  
Pr. C. Rochette-Egly. DR INSERM, Illkirch, **Rapporteur**  
Pr. V. Pallet PR, Bordeaux, **Examineur**  
Dr. L. Givalois CR CNRS, Montpellier, **Examineur**  
Dr. J. B. Corcuff MCU, **Directeur de thèse**

L'action physiologique des glucocorticoïdes (GC) est de mobiliser certaines ressources de l'organisme pour s'adapter à des changements d'origine endogène ou exogène susceptibles de perturber l'homéostasie de l'organisme. Des facteurs métaboliques/nutritionnels modifient l'intensité d'action des GC. Ils agissent au niveau i) de l'activation de l'axe corticotrope, ii) de leur biodisponibilité des GC (régulation « pré-récepteur »), iii) de l'activation transcriptionnelle des récepteurs des GC (régulation « post-récepteur »).

L'objectif général de ce travail repose sur l'exploration du rôle de certains facteurs métaboliques/nutritionnels dans la modulation pré- et post-récepteur de l'action des GC sur l'organisme.

Dans une approche clinique, notre attention s'est tout d'abord focalisée sur le rôle de l'équilibre diabétique et/ou l'état inflammatoire des patients atteints de diabète de type I et le métabolisme pré-récepteur du cortisol. Par l'étude en spectrométrie de masse des métabolites du cortisol, nous montrons une augmentation significative de l'activité de la hydroxystéroïde-déshydrogenase 1, principale enzyme de régénération intracellulaire du cortisol. Cette augmentation est corrélée à des marqueurs de l'inflammation chez les enfants diabétiques. Ces résultats suggèrent un lien entre le diabète et l'existence d'une inflammation à bas bruit et l'augmentation de l'exposition cellulaire aux GC.

Dans une approche expérimentale, nous nous sommes ensuite intéressés à l'action de l'acide rétinoïque all trans (atAR), métabolite actif de la vitamine A, sur l'activité transcriptionnelle des GC. Nous avons choisi un modèle *in vitro* de cellules hippocampiques en raison d'effets contrastés de l'atAR et des GC sur les fonctions mnésiques *in vivo*. Nous observons une interaction entre les voies de signalisation transcriptionnelle de l'atAR et des GC sur leurs propres récepteurs et sur des protéines de la plasticité synaptique. Par ailleurs, l'atAR est responsable de modifications de la phosphorylation du récepteur aux GC altérant ainsi ses fonctions transcriptionnelles. Enfin atAR et GC modifient différemment l'organisation du cytosquelette d'actine sans modification transcriptionnelle ou traductionnelle.

La compréhension du rôle de certains facteurs environnementaux dans la signalisation des GC pourrait permettre de réduire certains des effets délétères du stress. L'utilisation de certains nutriments, vitamine A par exemple, pourrait atténuer certaines conséquences d'un tonus glucocorticoïde excessivement prolongé. Des travaux cliniques ont débuté dans cette direction.



Chloé Boitard (13/12/13 ; 14h ; ENSTBB)

## **L'adolescence, une période de vulnérabilité aux effets de régimes obésogènes sur la mémoire: étude des fonctions hippocampiques et amygdaliennes**

Dir : Guillaume Ferreira

Jury : Pr. R. Jaffard, Pr Emérite, Univ. Bordeaux1, **Président**  
Pr. S. Laroche, DR1 CNRS, Univ. Paris sud, **Rapporteur**  
Dr A.M Mouly CR1 CNRS, Univ. Lyon1, **Rapporteur**  
Dr G. Marsicano CR1 INSERM Univ. Bordeaux2, **Membre invité**  
Dr. G. Feirrerera CR1 INRA, Univ. Bordeaux 2, **Directeur de thèse**

L'obésité, en majorité due à la surconsommation de régimes hyper-lipidiques (HL), prédispose à des troubles cognitifs. Sachant que l'enfance et l'adolescence sont des périodes cruciales pour la maturation cérébrale et la mise en place de la cognition, nous testons l'hypothèse selon laquelle l'exposition à un régime HL pendant ces périodes précoces de la vie serait plus délétère qu'à l'âge adulte. Nous nous focalisons sur la mémoire et la plasticité dépendante de l'hippocampe, pour laquelle les effets délétères de la consommation de régimes HL à l'âge adulte sont clairement démontrés, mais aussi la mémoire et la plasticité dépendante de l'amygdale, peu étudiées dans le cadre de l'obésité. Nos résultats montrent que l'exposition précoce au régime HL a des effets plus importants sur ces différents systèmes de mémoires que l'exposition à l'âge adulte. De plus, nous démontrons que si les régimes HL dégradent les fonctions hippocampiques, ils exacerbent les fonctions amygdaliennes. Nous recherchons actuellement les mécanismes sous-tendant la sensibilité accrue de l'adolescence aux effets bidirectionnels des régimes HL sur la cognition. Nos études se focalisent sur l'inflammation chronique à bas bruit et la dérégulation de l'axe corticotrope présents chez les obèses et pouvant induire ces altérations cognitives.



Anne Letondor (16/12/13 ; 14h ; Plateforme génomique)

## **Effets des AGPI-LC n-3 sur les processus cibles des rétinoïdes impliqués dans la plasticité synaptique et la mémoire au cours du vieillissement**

Dir : Serge Alfos

Jury : Dr. L. Bezin, CR1, CNRS, Lyon, **Président**

Dr. W. Krezel, CR1, INSERM, Strasbourg, **Rapporteur**

Pr. F. Calon, Univ. Laval, Québec, **Rapporteur**

Pr. V. Pallet, IPB, Bordeaux, **Examineur**

Dr. C. Vaysse, ITERG, Bordeaux, **Examineur**

Dr. S. Alfos, IGE, IPB, Bordeaux, **Directeur de thèse**

Les acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI-LC) de la série n-3 jouent un rôle essentiel dans le fonctionnement cérébral, notamment dans le maintien des processus de plasticité synaptique et de mémoire au cours du vieillissement. Il est maintenant bien admis que ces acides gras peuvent moduler la transcription de gènes impliqués dans les processus de plasticité synaptique sous-tendant les performances mnésiques *via* leur liaison à des récepteurs nucléaires tels que les PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) et les RXR (retinoid X receptor). Les RXR sont les partenaires communs d'hétérodimérisation de nombreux autres récepteurs, dont le récepteur nucléaire de l'acide rétinoïque (AR), RAR (retinoic acid receptor), métabolite actif de la vitamine A. Ainsi, les RXR jouent un rôle majeur dans la régulation des voies de signalisation des AGPI n-3 et des rétinoïdes.

Dans ce contexte, l'objectif de notre travail était de mieux comprendre les mécanismes mis en jeu dans l'action des AGPI-LC n-3 sur les processus neurobiologiques qui sous-tendent les performances mnésiques au cours du vieillissement, notamment en abordant de manière spécifique les mécanismes mis en jeu dans les interactions entre les voies de signalisation des AGPI-LC n-3 et des rétinoïdes. Les approches expérimentales mises en place ont consisté notamment à évaluer chez le rat âgé les effets de suppléments nutritionnelles en AGPI-LC n-3 et/ou vitamine A sur les performances de mémoire, ainsi que l'action du DHA administré seul sur différents types de mémoire dépendants de l'hippocampe.

Nos principaux résultats montrent une altération du métabolisme des acides gras et de la vitamine A au cours du vieillissement. Ces changements métaboliques sont associés à une hypoexpression des voies de signalisation des AGPI n-3 et des rétinoïdes, accompagnée de déficits mnésiques. Nous montrons par ailleurs un effet synergique d'une supplémentation nutritionnelle en AGPI-LC n-3 et en vitamine A sur le maintien des performances de mémoire chez l'animal âgé. De plus, cette supplémentation permet de prévenir, dans l'hippocampe, les changements de composition en AGPI n-3 ainsi que l'hypoexpression des ARNm de RXR $\gamma$  et de kinases régulées par l'AR et les AGPI n-3.

Ces résultats plaident en faveur d'une action synergique des AGPI-LC n-3 et de la vitamine A sur le maintien des performances mnésiques au cours du vieillissement, *via* une action combinée sur leurs voies de signalisation, lesquelles participeraient ainsi au maintien de certains processus de plasticité synaptique sous-tendant la mémoire et qui se trouvent être altérés avec l'âge.



Charlotte Madore (18/12/13, 14h, Magendie)

## **Plasticité morphofonctionnelle du système de l'immunité innée cérébrale : modulation par l'inflammation et la nutrition**

Co-dir : Corinne Joffre, Sophie Layé

Jury : Giovanni Marsicano (INSERM, Univ. Bordeaux), **Président**

Pierre Gressens (INSERM, Univ. Paris 7), **Rapporteur**

Giamal Lueshi (Univ. McGill, Canada), **Rapporteur**

Stéphane Hunot (CNRS, Univ. Pierre et Marie Curie, Paris), **Examineur**

Rosa Paolicelli (Univ. Zurich, Suisse), **Examineur**

Corinne Joffre, **Co-directeur de thèse**

Sophie Layé, **Co-directeur de thèse**

Le système de l'immunité innée cérébrale (SIIC) est principalement composé des cellules microgliales. En réponse à des stimuli immuns, inflammatoires ou un trauma neurologique, la microglie s'active et produit des facteurs pro et anti-inflammatoires qui d'une part coordonnent la réponse de l'immunité innée cérébrale et d'autre part modulent l'activité neuronale et, *in fine*, le comportement. Plus récemment, les cellules microgliales se sont révélées jouer un rôle clé dans le développement cérébral. Ainsi, par leurs activités de phagocytose, elles participent à la maturation des réseaux neuronaux. Si l'activation du SIIC permet de défendre le tissu cérébral des agressions, l'activation prolongée des cellules microgliales a aussi des effets délétères. Ainsi, dans le cerveau adulte, la production soutenue de cytokines inflammatoires contribue au développement de pathologies neurodégénératives. Au cours du développement les stimuli inflammatoires, en perturbant l'activité des cellules microgliales conduisent à une dysfonction de circuits neuronaux qui pourrait être impliquée dans des pathologies neuropsychiatriques à composante neurodéveloppementale. La compréhension de la régulation des cellules microgliales et de leur réponse est donc capitale. L'activité microgliale repose sur ses propriétés morphologique, dynamique et sa communication avec les neurones qui impliquent des profils de synthèse de facteurs (cytokines, chemokines, facteurs de croissance, etc..) et de récepteurs particuliers, la polarisation vers un phénotype pro ou anti-inflammatoire et la phagocytose. Peu d'études ont caractérisé l'ensemble des propriétés morphofonctionnelles des cellules microgliales *in vivo*. Par la combinaison d'approches de FACS, immunohistochimie, microscopie confocale et reconstruction en 3D, microscopie bi-photonique et dosage des facteurs de communication, il est aujourd'hui possible de mieux caractériser ces cellules afin de comprendre leur régulation par l'environnement et l'impact (bénéfique ou délétère) sur les fonctions neuronales. L'objectif général de cette thèse a été d'étudier les propriétés morphofonctionnelles des cellules microgliales *in vivo* dans deux situations physiopathologiques, une inflammation induite par l'administration périphérique de lipopolysaccharide (LPS) et une déficience alimentaire en acides gras polyinsaturés (AGPI) de type n-3, connus pour leurs propriétés immunomodulatrices. La première étude nous a permis de développer des outils nécessaires à l'étude de la plasticité morphofonctionnelle de la microglie et d'apporter de nouveaux éléments de compréhension de l'impact d'une inflammation périphérique sur l'activité de ces cellules *in vivo*. Dans la deuxième partie de cette thèse, nous avons montré pour la première fois que le statut alimentaire maternel en AGPI n-3 influence les propriétés morphofonctionnelles des cellules microgliales au cours du développement post-natal ainsi que l'activité des réseaux neuronaux. De façon générale, nos résultats apportent des éléments de compréhension des relations entre plasticité morphologique et fonctionnelle des cellules microgliales *in vivo*.



Damien Bonhomme (19/12/13 ; 14h30 ; ENSTBB)

## **EFFET DU STATUT EN VITAMINE A SUR LA VOIE D'ACTION DES GLUCOCORTICOÏDES ET IMPACT SUR LES PROCESSUS MNÉSIIQUES CHEZ LE RONGEUR**

Dir : Paul Higuere

Jury : Pr J. Micheau, Univ. Bordeaux, **Président**  
Pr C. Sandi, EPFL Lausanne, **Rapporteur**  
Dr P. Borel, DR INRA, Marseille, **Rapporteur**  
Dr K. Touyarot MCU, IPB, Bordeaux, **Membre invité**  
Pr P. Higuere, IPB, Bordeaux, **Directeur de thèse**

Il est maintenant bien établi que la vitamine A et son métabolite actif l'acide rétinoïque (AR), joueraient un rôle important dans les fonctions cognitives du cerveau adulte. La diminution de l'activité de la voie de signalisation des rétinoïdes et l'augmentation de celle des glucocorticoïdes (GC), se manifestent de manière concomitante au cours du vieillissement et participeraient aux altérations de plasticité et à l'étiologie du déclin cognitif lié à l'âge. De plus, certaines données ont mis en évidence des effets antagonistes de la voie des rétinoïdes sur celle des glucocorticoïdes.

L'objectif de ce travail visait donc à mieux comprendre les interactions entre ces deux voies de signalisation et leur impact sur les processus de plasticité cérébrale et les fonctions mnésiques chez le rongeur. L'approche expérimentale a consisté à étudier les effets d'une supplémentation nutritionnelle en vitamine A ou d'un traitement par l'AR sur le niveau corticostérone plasmatique et hippocampique, sur les mécanismes impliqués dans la biodisponibilité de la corticostérone, sur les processus de plasticité cérébrale (neurogenèse et plasticité synaptique) et sur la mémoire hippocampo-dépendante dans un modèle nutritionnel de carence en vitamine A mais également au cours du vieillissement.

Nous avons montré qu'une carence en vitamine A entraînait une hyperactivation de la voie des glucocorticoïdes se traduisant par une hypersécrétion de corticostérone au niveau périphérique et hippocampique qui pourrait être liée à une diminution de capacité de liaison de la CBG mais également à une hyperactivation de la 11 $\beta$ -HSD1 au niveau hippocampique. D'autre part, une supplémentation nutritionnelle en vitamine A chez les rats carencés normalise les effets délétères observés sur la voie des glucocorticoïdes et supprime les altérations de neurogenèse hippocampique ainsi que les déficits de mémoire hippocampo-dépendante. De plus, un traitement par l'AR permettrait de moduler positivement la voie de signalisation des rétinoïdes chez la souris d'âge intermédiaire afin de diminuer l'amplitude de libération de corticostérone intrahippocampique, s'opposant ainsi aux effets délétères d'un excès de glucocorticoïdes sur les processus neurobiologiques et cognitifs au cours du vieillissement.

Ce travail contribue à la démonstration d'une modulation de la biodisponibilité des glucocorticoïdes par le statut en vitamine A observée au cours d'une carence en vitamine A et du vieillissement. Il offre de nouvelles perspectives dans le développement d'une prévention du déclin cognitif lié à l'âge axée sur les facteurs nutritionnels tels que la vitamine A.

