

Le métabolisme au coeur de l'immunité : rôle du glucose, de l'environnement nutritionnel et des adaptations métaboliques en contexte infectieux

Auteur : Vanhoucke, Florine

Promoteur(s) : Gillet, Laurent

Faculté : Faculté de Médecine Vétérinaire

Diplôme : Master en médecine vétérinaire

Année académique : 2024-2025

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/23413>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.

**LE MÉTABOLISME AU CŒUR DE L'IMMUNITÉ : RÔLE DU
GLUCOSE, DE L'ENVIRONNEMENT NUTRITIONNEL ET
DES ADAPTATIONS MÉTABOLIQUES EN CONTEXTE
INFECTIEUX**

***METABOLISM AT THE CORE OF IMMUNITY : THE ROLE OF
GLUCOSE, NUTRITIONAL ENVIRONMENT, AND METABOLIC
ADAPTATIONS DURING INFECTION***

Florine VANHOUCKE

Travail de fin d'études

présenté en vue de l'obtention du grade
de Médecin vétérinaire

Année académique 2024/2025

Le contenu de ce travail 'engage que son auteur

LE MÉTABOLISME AU CŒUR DE L'IMMUNITÉ : RÔLE DU GLUCOSE, DE L'ENVIRONNEMENT NUTRITIONNEL ET DES ADAPTATIONS MÉTABOLIQUES EN CONTEXTE INFECTIEUX

OBJECTIF DU TRAVAIL

L'objectif de ce mémoire est de mettre en évidence les interactions entre métabolisme et immunité en contexte infectieux, en se concentrant principalement sur le glucose. Il cherche à démontrer que la diminution de la disponibilité en glucose améliore la résistance antivirale. Ce travail explore également le rôle de différents médiateurs immuno-métaboliques, tels que les cellules $T\gamma\delta$, l'IFN γ et l'IL-1 β . Enfin, la réflexion est élargie aux pathologies métaboliques, comme le diabète ou le syndrome de Cushing, et à leur impact sur l'immunité. Elle intègre également l'influence de la nutrition et les stratégies alimentaires susceptibles de soutenir la réponse immunitaire, en lien avec le microbiote intestinal, le rythme circadien et la chrononutrition. Ces approches ouvrent la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques fondées sur la modulation du métabolisme de l'hôte pour renforcer ses capacités immunitaires.

RESUME

METABOLISM AT THE CORE OF IMMUNITY : THE ROLE OF GLUCOSE, NUTRITIONAL ENVIRONMENT, AND METABOLIC ADAPTATIONS DURING INFECTION

AIM OF THE WORK

The objective of this thesis is to highlight the interactions between metabolism and immunity in the context of infection, with a primary focus on glucose. It aims to demonstrate that reduced glucose availability enhances antiviral resistance. This work also explores the role of various immunometabolic mediators, such as $\gamma\delta$ T cells, IFN γ , and IL-1 β . Finally, the reflection extends to metabolic disorders, such as diabetes and Cushing's syndrome, and their impact on immune function. It also addresses the influence of nutrition and dietary strategies that may support immune responses, particularly through modulation of the gut microbiota, circadian rhythm, and chrononutrition. These insights pave the way for novel therapeutic strategies based on host metabolic modulation to strengthen immune defenses.

SUMMARY

1. Introduction	6
2. Impact de la restriction glucidique sur la réplication virale et la sensibilité aux infections	7
2.1. Méthodes et expériences.....	7
2.1.1. La restriction de glucose favorise la résistance antivirale	7
2.1.2. La restriction de glucose entrave la réplication virale in vitro	10
2.2. Applications	13
2.2.1. Modulation métabolique induite par les virus	13
2.2.1.1. Stratégies des virus pour moduler le métabolisme du glucose.....	14
2.2.1.2. Mécanismes d'action du VHB et potentiel thérapeutique	14
2.2.1.3. Altérations métaboliques induites par le VIH et le SARS-CoV-2.....	15
2.2.1.4. Réponses de l'hôte et perspectives thérapeutiques	16
2.2.2. Modulation métabolisme induite par d'autres pathologies	19
2.2.2.1. Parallèles entre les mécanismes métaboliques viraux et les pathologies systémiques tel que le cancer	19
2.2.2.2. Impact du microenvironnement tumoral sur la régulation métabolique	20
2.2.2.3. Perspectives thérapeutiques et régulation métabolique	21
2.2.2.4. Interactions entre métabolisme et immunité dans les infections bactériennes	22
2.2.2.5. Modulation du métabolisme comme approche thérapeutique	23
2.2.2.6. Parallèles entre infections virales et bactériennes.....	24
2.2.3. Régulations épigénétiques médiées par les modifications du métabolisme.....	24
3. Rôle des cellules $T\gamma\delta$ et de la pulpe rouge splénique dans les réponses immunitaires médiées par les Interférons	27
3.1. Méthodes et expériences.....	27
3.1.1. La restriction de glucose favorise l'IFN-I	27
3.1.2. La restriction de glucose dépend de l'IFN $\gamma\delta$ dérivé des cellules T	30
3.1.3. La restriction du glucose nécessite des cellules T $\gamma\delta$ dans la pulpe rouge splénique	32
3.2. Applications.....	35
4. Influence des pathologies métaboliques et de l'état physiologique sur le contrôle des infections virales	36
4.1. Expériences et résultats	37
4.1.1. L' IFN γ favorise l'hyperinsulinémie de concert avec l'IL-1 β	37
4.1.2. La restriction de glucose dépend de l'inhibition de la glycogénolyse.....	41

4.1.3.	Le diabète limite le contrôle viral.....	42
4.2.	Applications.....	43
4.2.1.	Une autre pathologie impliquée : syndrome de Cushing.....	43
4.2.2.	Contrôle de l'immunité par l'intermédiaire des voies métaboliques en lien avec l'alimentation.....	46
4.2.2.1.	Le rôle des nutriments dans l'immunité.....	46
4.2.2.2.	Régulation du métabolisme à travers l'alimentation.....	49
4.2.2.2.1.	Le rôle du microbiote intestinal	49
4.2.2.2.2.	Impact de la chrononutrition	53
4.2.3.	Modifications épigénétiques régies par notre alimentation.....	55
5.	Conclusion	57

1. Introduction

Lien entre métabolisme et infections virales : comment certaines infections virales altèrent le métabolisme de l'hôte

Les virus représentent une menace biologique majeure pour la santé humaine et animale, en raison de leur capacité à détourner les mécanismes cellulaires de l'hôte pour assurer leur propre multiplication. En exploitant les ressources de leur hôte et en modulant divers processus métaboliques, les virus adoptent des stratégies d'adaptation rapides et diversifiées qui les rendent difficiles à combattre. Par exemple, les virus enveloppés altèrent le métabolisme des lipides pour construire leurs enveloppes et modifient les membranes cellulaires afin de faciliter leur libération des cellules infectées.

De plus, les virus influencent le métabolisme énergétique et la signalisation cellulaire pour optimiser leur réplication. En réduisant l'oxydation complète du glucose et en augmentant la glycolyse, les virus stimulent la production rapide d'ATP et d'intermédiaires glycolytiques qu'ils utilisent pour la synthèse de leurs propres composants. Parallèlement, en activant des voies de signalisation comme mTOR et AMPK, les virus orientent la cellule vers un état de croissance et de biosynthèse accrue tout en inhibant l'autophagie, préservant ainsi les ressources cellulaires nécessaires à leur multiplication.

Les interactions entre métabolisme cellulaire et immunité jouent également un rôle crucial dans l'efficacité de la réponse. Par exemple, les virus peuvent perturber la chaîne de transport des électrons pour générer des radicaux libres qui affaiblissent les défenses immunitaires et peuvent inhiber la production d'interféron, une molécule clé de l'immunité antivirale. Enfin, en modulant la disponibilité en glucose, les virus créent un environnement hypoxique qui favorise la glycolyse anaérobie, augmentant leur capacité à se multiplier tout en diminuant la réactivité de la réponse immunitaire.

Dans ce contexte, le glucose apparaît comme un acteur central dans l'interaction entre virus et cellules de l'hôte. En effet, le glucose est la principale source d'énergie des cellules, utilisé dans la glycolyse, le cycle de Krebs, et la chaîne de transport des électrons pour produire de l'ATP. La concentration sanguine de glucose, ou glycémie, est soigneusement régulée par l'insuline et le glucagon, mais peut être perturbée par une infection virale. Cela implique également que les maladies métaboliques venant perturber l'homéostasie du glucose, comme le diabète par une destruction auto-immune des cellules β du pancréas pour le type 1 (DT1) ou une résistance des cellules à l'insuline pour le type 2 (DT2), ont un impact significatif sur l'efficacité de la réponse immunitaire.

Ainsi , comment l'efficacité de la réponse immunitaire est-elle influencée par la glycémie, quels sont les acteurs impliqués, et en quoi les dérégulations ou adaptations métaboliques peuvent-elles altérer ou renforcer cette réponse ?

Ce travail se base sur l'article « *An IFN γ -dependent immune–endocrine circuit lowers blood glucose to potentiate the innate antiviral immune response* », qui nous permet de distinguer 3 parties : l'impact de la glycémie sur la réplication virale et l'immunité, les acteurs mis en jeu et les conséquences des maladies métaboliques sur la sensibilité aux infections et l'efficacité du système immunitaire. La réflexion sera élargie, pour chacune d'entre elles, à la stratégie de dérégulation des voies métaboliques par les agents infectieux, les modifications épigénétiques associés, et l'impact de la nutrition et du microbiote intestinal sur l'immunité.

2. Impact de la restriction glucidique sur la réplication virale et la sensibilité aux infections

Lors d'une infection, la diminution de la prise alimentaire constitue l'un des symptômes les plus fréquemment observés, notamment chez les animaux. Ce phénomène est souvent interprété comme un indicateur d'un désordre de l'état général. Cette observation a conduit à explorer le lien potentiel entre la baisse d'appétit et les mécanismes développés par l'organisme pour combattre l'infection (Biological basis of the behavior of sick animals). Actuellement, les stratégies thérapeutiques contre les infections virales demeurent principalement symptomatiques, faute d'approches étiologiques efficaces.

Comprendre ces interactions immuno-métaboliques est essentiel pour mieux appréhender l'adaptation de l'organisme aux infections. Une telle compréhension pourrait ouvrir la voie à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques pour renforcer l'immunité antivirale. En outre, ces découvertes pourraient améliorer la gestion des maladies métaboliques associées aux infections, tout en contribuant au développement de stratégies préventives en santé publique grâce à une meilleure connaissance des cofacteurs aggravant la sévérité des infections.

C'est dans cette optique que les chercheurs ont débuté leur étude en validant la corrélation entre la réduction de l'apport énergétique, notamment en glucose, et la capacité de l'organisme à maîtriser les infections virales.

2.1. Méthodes et expériences

2.1.1. La restriction de glucose favorise la résistance antivirale

Tout d'abord, les auteurs ont voulu montrer que la restriction de glucose favorisait la résistance antivirale. En effet, l'intensité de la plupart des symptômes est proportionnelle à l'intensité de l'infection, quand est-il pour la glycémie ?

Méthodes :

Élevage des souris :

Les souris utilisées dans cette étude ont été élevées dans l'animalerie de l'École de médecine de l'Université de Rijeka dans des conditions exemptes de pathogènes spécifiques. Chaque groupe expérimental comprenait un minimum de 4 individus et a été comparé à un groupe témoin issu de la même portée. Les souris étaient nourries avec un régime standard pour rongeurs.

Modèles d'infection virale :

Trois virus ont été utilisés :

- **Cytomégalo virus murin (MCMV)** : Deux souches dérivées de chromosomes artificiels bactériens ont été employées, MCMV WT (sauvage) et MCMV- Δ m157 (dépourvu de la protéine m157). Le MCMV- Δ m157 a été généré à partir de fibroblastes embryonnaires de souris.
- **Virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV)** : Les souches intrapéritonéales ont été propagées sur des cellules de rein de souris.
- **Virus de la grippe A (IAV)** : La souche A/PR/8/34 a été produite dans des cellules LLC-MK2 (lignée cellulaire dérivée du rein de singe macaque rhésus), et la concentration inhibitrice 50 (CI50) a été déterminée sur ces mêmes cellules.

Les infections ont été réalisées selon les protocoles suivants :

- MCMV : injection intraveineuse (IV).
- LCMV : injection intrapéritonéale (IP).
- IAV : administration intranasale sous anesthésie à l'isoflurane, avec une dose correspondant à 10x CI50.

Tests métaboliques :

Les analyses métaboliques incluaient :

- **Glycémie à jeun** : Après 6 heures de jeûne, le glucose plasmatique à jeun (FPG) a été mesuré.
- **Test de tolérance au pyruvate (PTT)** : Après 16 heures de jeûne, une injection IP de solution de pyruvate sodique (1 g/kg) a été administrée.

- **Tests de tolérance à l'insuline et au glucose (ITT/GTT) :** Après 6 heures de jeûne, une injection IP d'insuline humaine à action rapide (1 U/kg) ou de D-glucose (1 g/kg) a été effectuée. Le glucose sanguin a été mesuré via des prélèvements à la veine saphène avec un glucomètre automatisé.
- **Dosage du glycogène hépatique :** Réalisé à l'aide d'un kit spécifique.

Clampage du glucose :

Cinq jours après l'injection de MCMV- Δ m157, les souris ont été mises à jeun pendant 5 heures. Une perfusion de 3-[3H] glucose a été effectuée pendant 80 minutes, suivie d'une hyperinsulinémie induite par une perfusion continue d'insuline et de 3-[3H] glucose. Une fois l'état d'équilibre atteint (glucose sanguin stabilisé à 5-6 mmol/L), le taux de perfusion de glucose a été calculé. Les paramètres métaboliques suivants ont été déterminés :

- Taux d'élimination du glucose (à partir de l'activité spécifique du 3-[3H] glucose).
- Production endogène de glucose (par soustraction du taux de perfusion du taux d'élimination).

Analyse de la charge virale :

Les organes prélevés ont été fixés dans du paraformaldéhyde pendant 48 heures, puis inclus en paraffine. Des coupes histologiques ont été réalisées et colorées avec un anticorps anti-MCMV, suivi d'un anticorps secondaire marqué à la peroxydase (IgG de chèvre anti-souris).

Résultats :

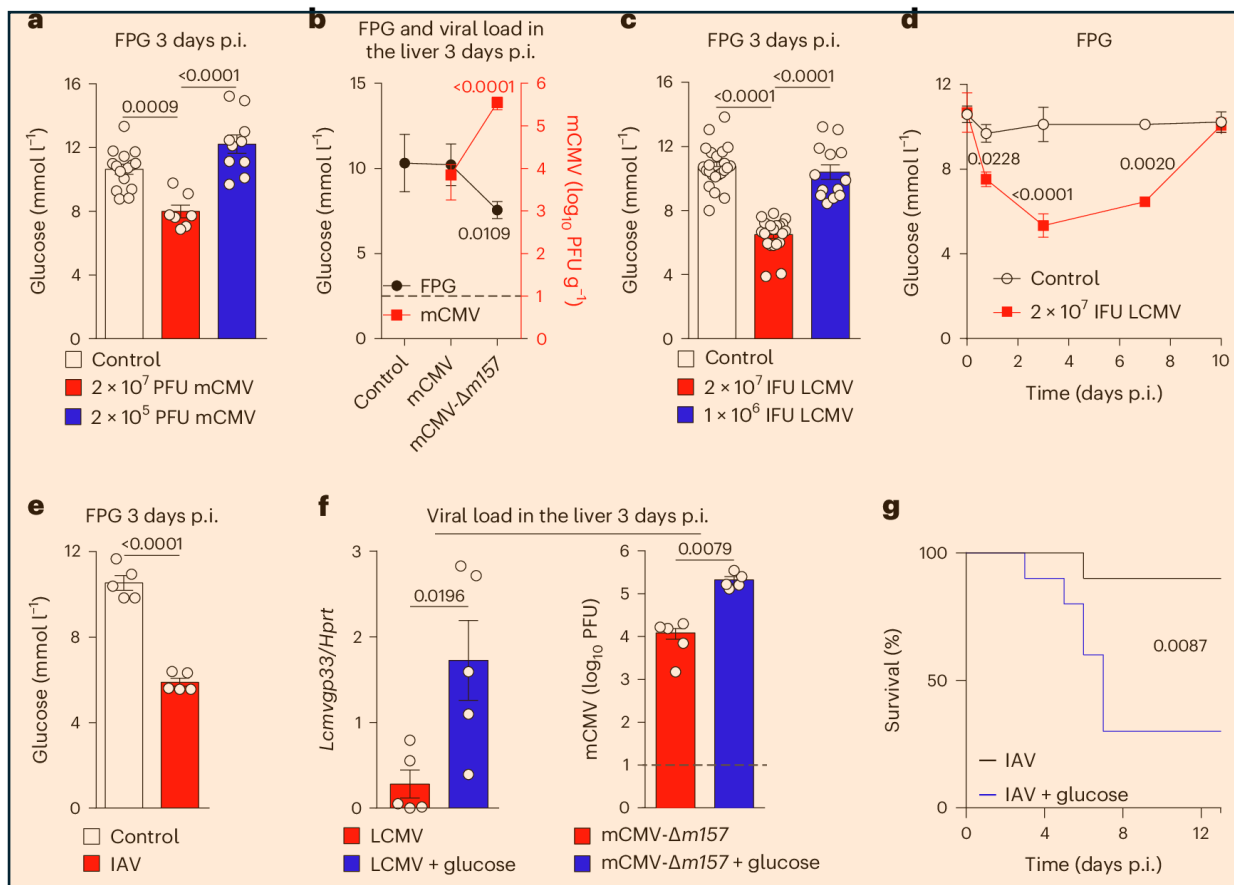
Les chercheurs ont infecté des souris avec des doses croissantes de MCMV WT et mesuré leur glycémie à jeun (FPG) trois jours après l'infection. Une diminution des concentrations de glucose sanguin a été observée suite à l'injection de doses élevées mais non létales du virus (Fig. 1a et Extended Data Fig. 1a,b).

Ensuite, les souris ont été infectées avec des doses croissantes de MCMV- Δ m157, une souche plus virulente en raison de l'absence de la protéine m157, habituellement reconnue par Ly49H des cellules Natural Killers (NK). Les résultats montrent qu'une restriction du glucose est apparue pour une dose initiale plus faible de MCMV- Δ m157 par rapport au MCMV WT (Fig. 1b et Extended Data Fig. 1c). Une observation similaire a été faite chez des souris DBA/2J, dépourvues de Ly49H, infectées par le MCMV WT. Ces données suggèrent que la réplication virale, et non la dose virale initiale, est responsable de la restriction de glucose (Extended Data Fig. 1d,e,f).

Pour vérifier que ces observations n'étaient pas spécifiques au MCMV, les souris ont été infectées par des doses croissantes du virus LCMV. Une restriction du glucose a été notée 18 heures après

l'infection, atteignant un pic au troisième jour et persistant pendant une semaine (Fig. 1c,d et Extended Data Fig. 1g,h). Des résultats similaires ont été obtenus après infection des souris avec le virus de la grippe A (IAV) (IAV ; Fig. 1e et Extended Data Fig. 1i).

Enfin, pour explorer le rôle du glucose dans la réponse antivirale, les chercheurs ont induit un état d'hyperglycémie chronique en supplémentant l'eau de boisson des souris avec du glucose (Extended Data Fig. 1j). Chez les souris infectées par le MCMV- Δ m157 et le LCMV, une augmentation des charges virales a été observée (Fig. 1f). De plus, les souris infectées par l'IAV ont présenté une mortalité significativement accrue (Fig. 1g).



2.1.2. La restriction de glucose entrave la réplication virale in vitro

D'autre part, les chercheurs ont émis l'hypothèse que la restriction de glucose réduisant la réplication virale dans les cellules cibles, et mis en place d'une étude in vitro.

Méthodes :

Pour cette expérience, plusieurs types de cellules ont été isolés :

- 1) **Macrophages dérivés de la moelle osseuse (BMDM)** : La moelle osseuse a été prélevée sur les fémurs et tibias de souris C57BL/6J (souche génétiquement homogène), rincée, puis filtrée. Les cellules obtenues ont été mises en culture dans des boîtes de Pétri.

- 2) **Cellules endothéliales vasculaires stromales (SVEC)** : Ces cellules ont été isolées du tissu vasculaire stromal selon une procédure similaire.
- 3) **Fibroblastes embryonnaires de souris (MEF)** : Ces cellules ont été extraites d'embryons de souris.

Conditions de culture :

Les cellules ont été placées dans des puits et pré-incubées dans des milieux de culture contenant différentes concentrations de glucose (1 mM à 25 mM), avec ou sans glutamine. Dans les cas nécessitant d'autres métabolites, ces derniers étaient ajoutés à un milieu dépourvu de glucose et de glutamine. Les métabolites étudiés incluaient :

- Citrate (5 mM)
- Acétate (5 mM)
- Galactose (25 mM)
- Pyruvate (jusqu'à 100 mM)
- IFN γ (1 à 200 ng/ml)

Un milieu à faible teneur en glucose (1 mM) a également été utilisé. De plus, l'oxamate de sodium a été incorporé pour inhiber la formation de lactate.

Infection et quantification virale :

Les cellules ont été infectées par différents virus (mCMV-GFP, mCMV, ou HCMV). La réplication virale a été quantifiée à l'aide de plusieurs méthodes :

- Analyse au microscope confocal pour mesurer le signal GFP.
- Mesure des niveaux d'IFN β dans les cellules ou dans les surnageants.

Évaluation de la prolifération cellulaire :

Pour analyser la prolifération cellulaire, les cellules ont été colorées avec le marqueur de prolifération eFluor450.

Mesure de l'absorption de glucose et de l'activité mitochondriale

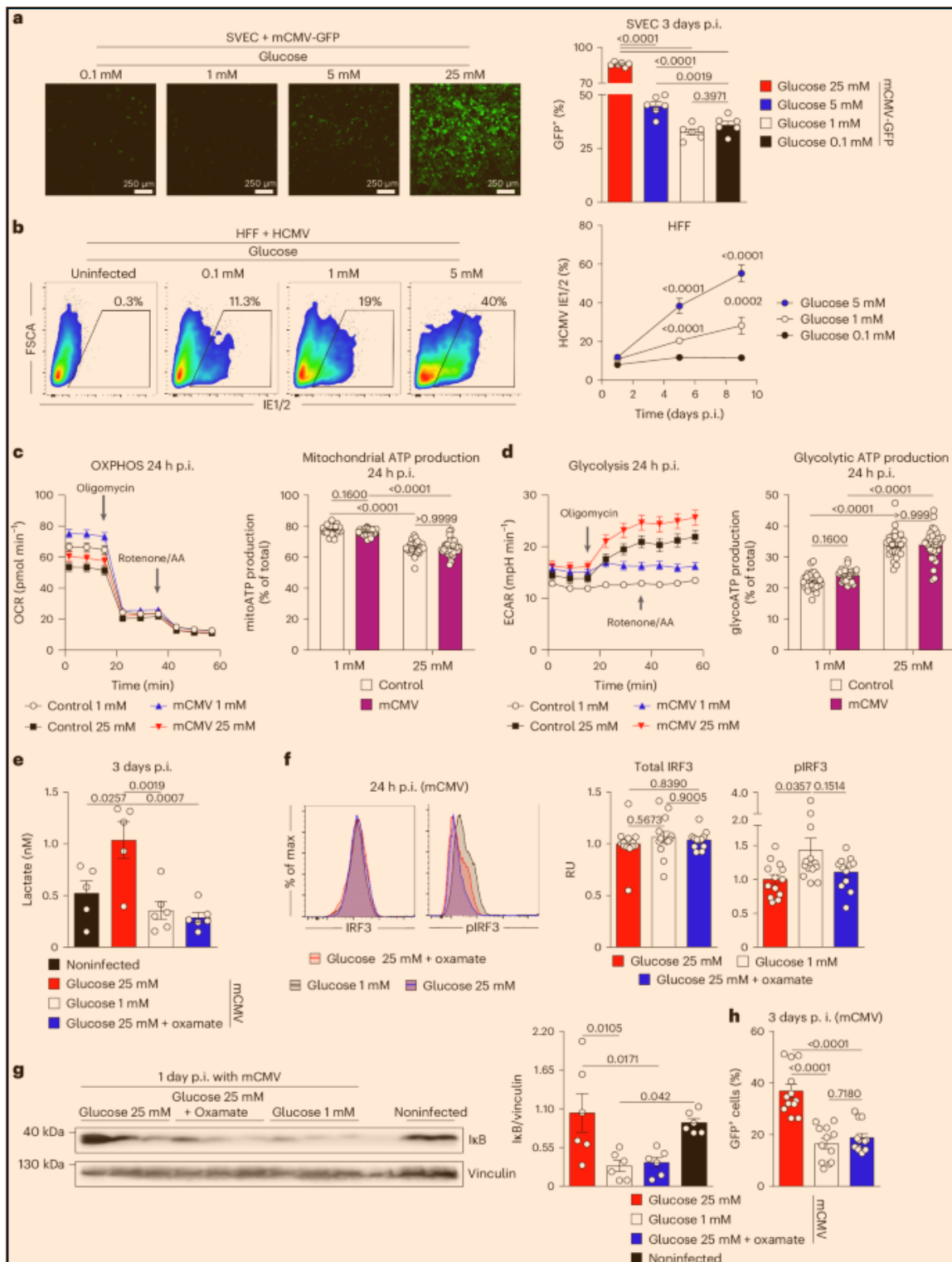
- **Absorption de glucose** : Mesurée par cytométrie en flux, en détectant la fluorescence des cellules SVEC infectées et non infectées par le mCMV.
- **Activité mitochondriale** : Évaluée à l'aide des colorants MitoTracker Red FM (dépendant du potentiel membranaire mitochondrial) et MitoTracker Green FM (marquant les mitochondries en général). Les résultats ont été analysés par cytométrie en flux.

Résultats :

La culture de cellules infectées par le mCMV-GFP dans un milieu à faible concentration de glucose a révélé une diminution significative de la réplication virale, sans impact sur la viabilité ou la prolifération des cellules (Fig. 2a et Extended Data Fig. 2a-g). Par ailleurs, l'infection de fibroblastes humain par le cytomégalovirus humain (HCMV) a montré que l'infection augmentait la dépendance des cellules au glucose, reflétant le caractère énergivore de la réplication virale (Fig. 2b). La restriction de glucose entrave cette réplication en limitant l'accès aux ressources énergétiques nécessaires, bien que le taux d'absorption du glucose par les cellules ne soit pas affecté par l'infection (Extended Data Fig. 3a,b).

En outre, il a été démontré que la restriction de glucose n'est pas liée à l'induction de la virophagie (Extended Data Fig. 3c-e. Cet effet persiste dans des fibroblastes embryonnaires de souris (MEF) déficients en Atg5, une protéine essentielle à l'autophagie, confirmant que la lutte contre l'infection ne dépend pas de ce mécanisme (Extended Data Fig. 3f). Les chercheurs se sont alors orientés vers une explication métabolique. Dans des cellules cultivées avec de faibles concentrations de glucose, une augmentation du potentiel membranaire mitochondrial a été observée, que les cellules soient infectées ou non. Cela suggère une transition du métabolisme glycolytique vers un métabolisme oxydatif (Fig. 2c,d, Extended Data Fig. 3g).

De plus, une réduction de la production de lactate a été constatée (Fig. 2e). Les chercheurs ont ainsi émis l'hypothèse que la restriction en glucose atténue l'inhibition de la signalisation des récepteurs RIG-I-like médiée par le lactate. Ces récepteurs jouent un rôle clé dans l'immunité innée en détectant les ARN viraux (Fig. 2f,g et Extended Data Fig. 3j,k). L'oxamate, un inhibiteur spécifique de la lactate déshydrogénase (LDH), bloque la formation de lactate et favorise la signalisation des facteurs IRF3 et NF- κ B dans les cellules infectées (Fig. 2e-g et Extended Data Fig. 3k). Ces deux facteurs de transcription régulent la réponse immunitaire en induisant la production d'interférons, de cytokines et de molécules d'adhésion. Enfin, les cellules cultivées dans un milieu riche en glucose, mais en présence d'oxamate, présentent une réplication virale réduite (Fig. 2h).



2.2. Applications

2.2.1. Modulation métabolique induite par les virus

Ces résultats mettent en évidence le rôle significatif de la glycémie dans la réplication virale, ainsi que ses conséquences sur les concentrations d'autres molécules, telles que le lactate, qui potentialisent certaines voies métaboliques en faveur de l'immunité. Ces

observations permettent d'explorer plus en détail les mécanismes spécifiques mis en œuvre par certains virus pour contrôler la glycémie en leur faveur.

2.2.1.1. Stratégies des virus pour moduler le métabolisme du glucose

Dans leur étude, Zhang et al. confirment les résultats de cet article, selon lesquelles la disponibilité en glucose joue un rôle crucial dans l'immunité antivirale. Ils expliquent également les stratégies employées par les virus pour améliorer leur réplication, notamment : une augmentation de la glycolyse pour répondre à leurs besoins énergétiques, notamment dans les cellules épithéliales pulmonaires pour le virus Influenza, une augmentation de la consommation de glucose par les cellules infectées et une suppression de la glyconéogenèse hépatique par le virus de la Dengue.¹

En approfondissant l'étude de l'impact métabolique, certains virus, comme l'hépatite B (VHB), présentent des mécanismes complexes et spécifiques. En effet, en perturbant le métabolisme hépatique du glucose, il va entraîner chez son hôte une stéatose hépatique et une résistance à l'insuline.

2.2.1.2. Mécanismes d'action du VHB et potentiel thérapeutique

Par ailleurs, Zhoul et al. complètent ces résultats en analysant les mécanismes d'action du VHB. Ce virus stimule la glycolyse, augmentant ainsi la production de lactate dans les cellules hépatiques infectées. Il forme également un complexe avec l'hexokinase 2, une enzyme essentielle à la glycolyse, et avec la protéine MAVS (Mitochondrial Antiviral Signaling Protein). Ce complexe perturbe les voies de signalisation RIG-I-like, réduisant la production d'IFN-I. Sur la base de cette étude, restaurer la fonction de MAVS en intervenant sur la glycolyse pourrait constituer une cible thérapeutique. De même, l'utilisation de l'oxamate, un inhibiteur de la lactate déshydrogénase, pourrait être envisagée pour réduire la production de lactate et réactiver les voies métaboliques de contrôle antiviral.

Le VHB induit également des modifications épigénétiques, comme une hyperméthylation des promoteurs de gènes suppresseurs de tumeurs, favorisant la carcinogenèse. De plus, la protéine HBx du VHB peut interagir avec des enzymes telles que les histones désacétylases (HDACs) et acétyltransférases (HATs), modifiant l'équilibre entre ces enzymes et donc altère l'état de condensation de la chromatine. En favorisant l'activité des HDACs, une condensation accrue de la chromatine rend les gènes suppresseurs de tumeurs moins accessibles aux facteurs de

¹ Peng Zhang et al., « Abnormal glucose metabolism in virus associated sepsis », *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 13 (12 avril 2023): 1120769, <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1120769>.

transcriptions, ce qui permet une prolifération incontrôlée des cellules hépatiques, et augmente davantage le risque de carcinome hépatocellulaire (CHC). Inversement, l'activation des HATs va favoriser la prolifération des cellules ainsi que leur survie, par la décompaction de la chromatine, rendant les gènes plus accessibles. Cela favorise l'infection chronique et le développement du CHC. Cela est amplifié par l'altération des miARNs qui vont être modifiés par HBx. Par exemple, miR-146a va être surexprimé, inhibant la voie NK-kB, ce qui réduit l'expression des cytokines antivirales (IFN- β , TNF α) et donc affaiblit la réponse immunitaire contre le VHB. Des perspectives de traitements ciblant les modifications des histones, comme les inhibiteurs des HDACs ou inhibiteurs de la méthylation de l'ADN pourrait aider à combattre l'infection. Cibler les ARN non codants pourrait également être une stratégie contre le VHB, en plus des approches métaboliques.²

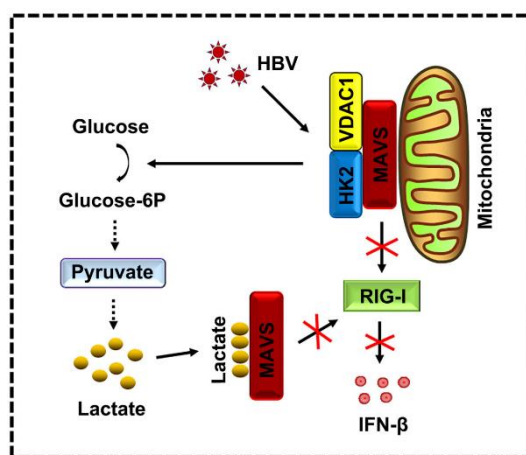


Figure 1 : Le VHB inhibe la signalisation du RLR par l'intermédiaire de l'HK et du lactate. Le VHB favorise l'activité de HK et la production de lactate qui interagit avec MAVS et inhibe ensuite l'interaction RIG-I/MAVS et la production d'IFN- β . Les flèches pleines représentent les voies de signalisation identifiées dans cette étude. Les flèches brisées indiquent les voies de signalisation potentielles. Les croix représentent les voies de signalisation inhibées.

2.2.1.3. Altérations métaboliques induites par le VIH et le SARS-CoV-2

De plus, l'article de Palmer se penche également sur les perturbations métaboliques induites par certains virus, comme le VIH, le SARS-CoV-2, etc, pour comprendre les mécanismes à mettre en place pour lutter contre ces infections virales. Dans le cas du VIH, celui-ci augmente la glycolyse et le métabolisme mitochondrial dans les cellules CD4+ et les macrophages, afin d'augmenter la disponibilité d'énergie et de substrats pour sa réplication. Il va également activer les voies PI3K/mTOR/HIF-1 α pour augmenter la transcription des gènes glycolytiques et activer Glut1 afin d'accroître l'absorption du glucose. Cibler ces différents mécanismes, en inhibant la glycolyse

² Li Zhou et al., « Hepatitis B virus rigs the cellular metabolome to avoid innate immune recognition », *Nature Communications* 12 (4 janvier 2021): 98, <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20316-8>.

dans les cellules T CD4+, ou encore neutraliser les voies métaboliques, sont des moyens de combattre la réplication du VIH au sein de l'organisme.³

La majorité des virus, dont le VIH, le SARS-CoV-2 et le HCV, favorisent un passage vers la glycolyse aérobie, ce qui leur permet de produire des intermédiaires nécessaires à leur réplication, bien que cette voie soit moins efficace en termes de production d'énergie. Le SARS-CoV-2 et le VIH vont donc activer la phosphorylation oxydative (OXPHOS) afin de maintenir la production d'ATP. Les virus exploitent ainsi les métabolites pour assurer leur multiplication. Dans le cas du VIH, celui-ci redirige les métabolites du cycle des pentoses phosphates (PPP) afin de produire des nucléotides et soutenir la synthèse d'ARN viral. Quant au cytomégalovirus humain (HCMV), il préfère utiliser les carbones en provenance de la glutaminolyse pour alimenter le cycle de Krebs et produire ses précurseurs lipidiques. Le SARS-CoV-2 épuise quant à lui les réserves cellulaires de NAD⁺, un élément clé dans la réparation des dommages oxydatifs et la signalisation immunitaire, tout en limitant l'activation des enzymes de la famille PARP qui consomment ce NAD⁺, réduisant ainsi leur rôle.

2.2.1.4. Réponses de l'hôte et perspectives thérapeutiques

Face à ces stratégies virales, l'hôte met en place des moyens d'action pour se défendre contre ces infections. Le système cGAS-STING, un capteur métabolique, est activé lorsque de l'ADN viral ou de l'ADN mitochondrial endommagé est détecté dans le cytoplasme. Une fois activé, il produit du cGAMP, qui active STING et déclenche la production d'IFN-I. Cependant, certains virus, comme le VIH et les poxvirus, limitent son action en perturbant ce signal. Les inflammasomes, comme NLRP3, sont également activés par l'activation des voies NF-κB et des gènes codant pour les composants de l'inflammasome par les molécules associées aux pathogènes (PAMP). Un second signal, associé aux dommages cellulaires (DAMP), comme les ROS et les perturbations du cycle de Krebs, déclenche l'assemblage de l'inflammasome, favorisant ainsi la production de cytokines inflammatoires telles que l'IL-1β. L'activation des gènes stimulés par l'interféron, comme les ISGs, entraîne des modifications des enzymes métaboliques afin de limiter la réplication virale.⁴

³ Saame Raza Shaikh et al., « Emerging Mechanisms of Obesity-Associated Immune Dysfunction », *Nature Reviews. Endocrinology* 20, n° 3 (mars 2024): 136-48, <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00932-2>.

⁴ Felix M. Wensveen, Marko Šestan, et Bojan Polić, « The Immunology of Sickness Metabolism », *Cellular & Molecular Immunology* 21, n° 9 (septembre 2024): 1051-65, <https://doi.org/10.1038/s41423-024-01192-4>.

La modulation du métabolisme pour contrôler les infections virales pourrait donc se faire en ciblant ces différentes voies métaboliques. Il pourrait être possible d'inhiber les voies glycolytiques et anaplérotiques grâce à des inhibiteurs de la glycolyse, comme le 2-désoxyglucose, ou encore de bloquer la glutaminolyse avec des inhibiteurs des transporteurs de glutamine. L'inhibition des voies mTOR et HIF-1 α , utilisées par les virus pour augmenter la glycolyse et la synthèse des lipides, constitue une autre approche thérapeutique prometteuse. Par exemple, la rapamycine, un inhibiteur de mTOR, aide à réduire la réplication du SARS-CoV-2 et à moduler les réponses immunitaires pouvant mener à des réactions inflammatoires excessives.

Dans ce contexte, l'utilisation de métabolites immunorégulateurs pourrait également être bénéfique. L'itaconate, par exemple, possède des propriétés anti-inflammatoires et antivirales. De plus, dans le cas du SARS-CoV-2, une restauration des niveaux de NAD⁺ grâce à des précurseurs comme la nicotinamide riboside pourrait améliorer la résilience métabolique de l'hôte tout en limitant la réplication virale.⁵

En ciblant non seulement la glycémie globale mais aussi les spécificités métaboliques induites par chaque virus, il devient possible d'améliorer la prise en charge des patients infectés.

⁵ Qian Zhang et al., « AMPK Directly Phosphorylates TBK1 to Integrate Glucose Sensing into Innate Immunity », *Molecular Cell* 82, n° 23 (1 décembre 2022): 4519-4536.e7, <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.10.026>.

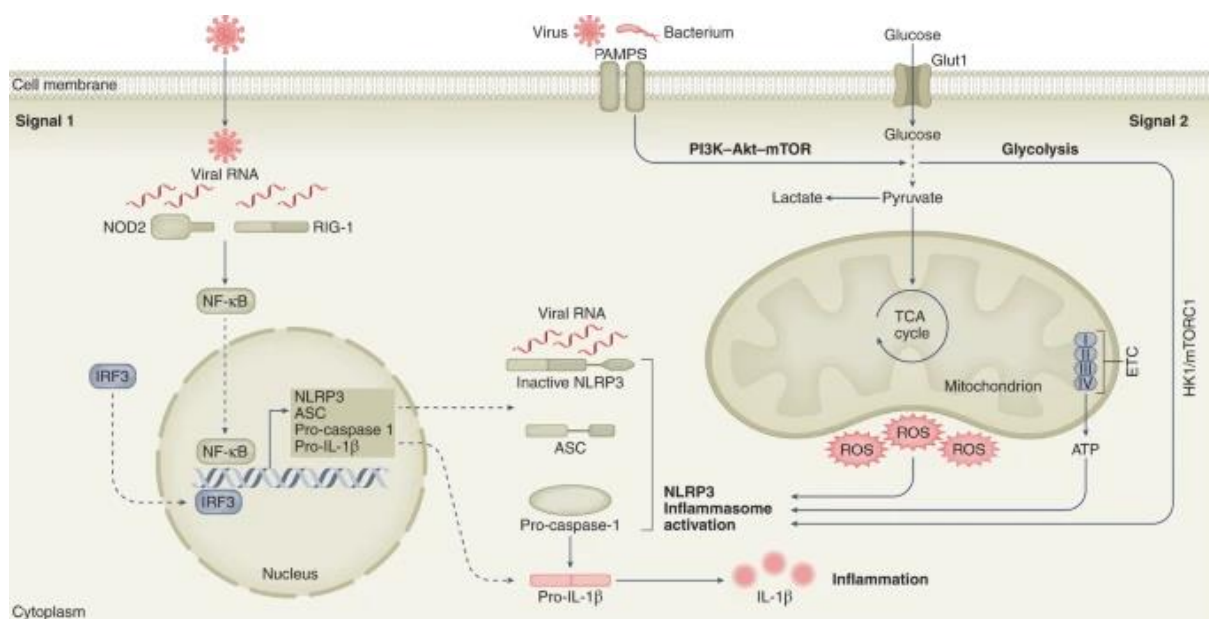


Figure 2 : activation de l'inflammasome se produit lors d'infections virales. L'activation de l'inflammasome NLRP3 nécessite deux signaux. Signal 1 (signal d'amorçage) : la reconnaissance d'un motif moléculaire associé à un pathogène (PAMP) active la signalisation NF-κB et interféron, déclenche la transcription de NLRP3, ASC pro-caspase-1 et pro-IL-1β. Signal 2 (signal d'activation) : de multiples DAMP, y compris les ROS mitochondriaux produits par une OXPHOS mitochondriale dysfonctionnelle et les PAMP, induisent l'assemblage et l'activation de l'inflammasome NLRP3, ce qui conduit à l'autoclivage de la pro-caspase-1. La caspase-1 intervient alors dans le traitement protéolytique du pro-IL-1β. La glycolyse dépendante de HK1/mTORC1 peut également induire l'activation de l'inflammasome NLRP3 et la maturation de pro-IL-1β. ASC, apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD ; DAMPS, damage-associated molecular patterns ; ETC, electron transport chain ; mTORC1, mechanistic target of rapamycin complex 1 ; NOD2, nucleotide-binding oligomerization domain-containing 2 ; PAMPS, pattern-associated molecular patterns ; RIG-I, retinoic acid-inducible gene I.⁶

⁶ Clovis. S. Palmer, « Innate Metabolic Responses against Viral Infections », *Nature Metabolism* 4, n° 10 (20 octobre 2022): 1245-59, <https://doi.org/10.1038/s42255-022-00652-3>.

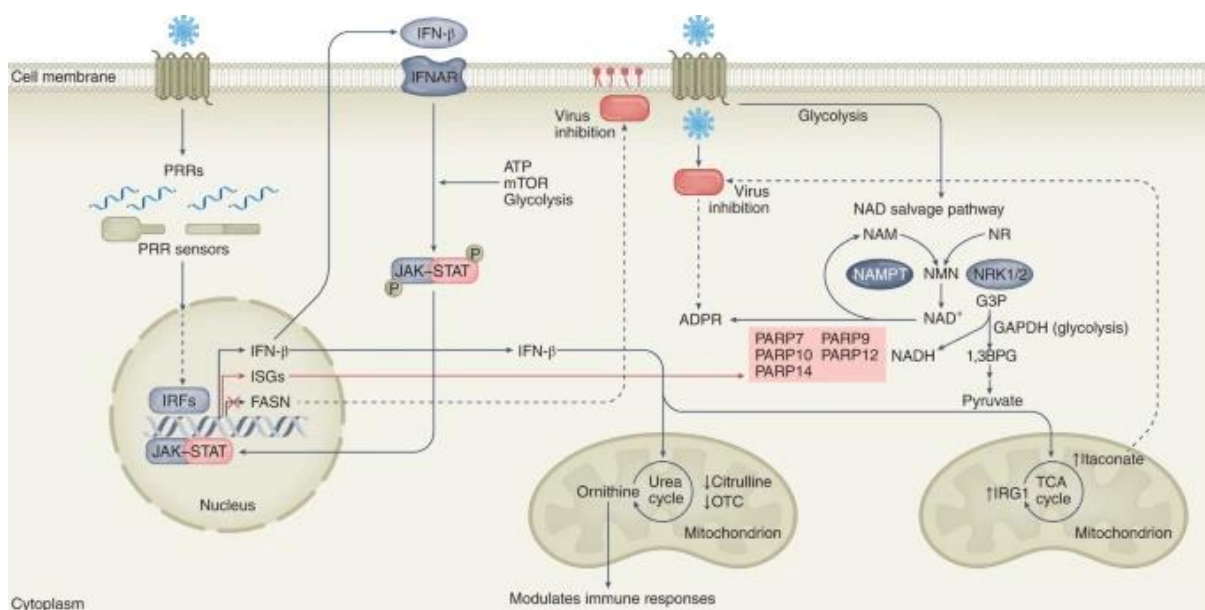


Figure 3 : Interdépendance entre les gènes stimulés par l'interféron et les facteurs métaboliques au cours des infections virales. On sait que la reconnaissance des PRR par les virus stimule la régulation de la glycolyse, de la MTOR, de la JAK et de la STAT par les ISG, y compris les protéines de la famille PARP. Les PARP peuvent entrer en compétition avec la GAPDH pour le NAD⁺, qu'elles utilisent comme substrat pour modifier les protéines réceptrices par des modifications de l'ADP-ribose dans le cadre d'une réponse antivirale. Les interférons de type I peuvent réguler l'expression d'enzymes telles que OTC et IRG1 associées au cycle de l'urée et au cycle TCA, respectivement, pour réguler le contrôle viral. FASN est un gène supprimé par l'interféron de type I, impliqué dans la synthèse de novo des acides gras, et peut limiter la disponibilité des acides gras pour la réplication virale. 1,3BPG, 1,3-bisphosphoglycérate ; G3P, glycéraldéhyde 3-phosphate ; IRF, interferon regulatory factor ; Irg1, immuno-responsive gene 1 ; NAM, nicotinamide ; NAMPT, nicotinamide phosphoribosyltransférase ; NMN, nicotinamide mononucléotide ; NR, nicotinamide riboside ; NRK1/2, nicotinamide riboside kinase 1/2 ; OTC, ornithine transcarbamylase ; PRRs, récepteurs de reconnaissance des formes.⁷

2.2.2. Modulation métabolisme induite par d'autres pathologies

2.2.2.1. Parallèles entre les mécanismes métaboliques viraux et les pathologies systémiques tel que le cancer

Ces mécanismes métaboliques, bien que souvent associés aux infections virales, trouvent également des parallèles dans d'autres pathologies systémiques. Il joue un rôle central dans d'autres pathologies, comme le cancer, où il est connu sous le nom d'"effet Warburg". Les cellules cancéreuses favorisent la production de lactate via la glycolyse aérobie pour alimenter

⁷ Palmer.

le cycle de l'acide citrique (TCA), réguler le microenvironnement tumoral, et influencer les fonctions des cellules immunitaires, de manière similaire aux virus.

La glycolyse est un processus plus rapide que la phosphorylation oxydative et elle génère des intermédiaires nécessaires pour la synthèse des nucléotides, lipides et acides aminés, nécessaires à la prolifération rapide des cellules tumorales.⁸ On observe notamment une production accrue de glucose-6-phosphate (G6P), qui alimente la voie des pentoses phosphates, pour produire du NADPH et des nucléotides indispensables à la biosynthèse. Cette production est facilitée par une surexpression des transporteurs de glucose (GLUT) au niveau des cellules tumorales. Le NADPH joue également un rôle clé dans la synthèse des lipides et permet de contrer le stress oxydatif induit par les espèces réactives de l'oxygène (ROS).⁹

2.2.2.2. Impact du microenvironnement tumoral sur la régulation métabolique

L'environnement hypoxique des tumeurs contribue également à stabiliser HIF-1 α , un facteur de transcription qui stimule la glycolyse, réduit l'entrée du pyruvate dans le cycle de Krebs et favorise la transcription de gènes pro-inflammatoires.¹⁰ Cela entraîne l'épuisement des cellules immunitaires, favorisant une immunosuppression locale et une perte de fonction immunitaire. La prolifération des cellules tumorales est également favorisée par des altérations génétiques et l'activation d'oncogènes, qui stimulent la glycolyse. La perte de TP53, un suppresseur de tumeur régulant l'effet Warburg, supprime les mécanismes d'apoptose et augmente le flux glycolytique.¹¹

Dans ce contexte, le lactate joue un rôle majeur en tant que modulateur épigénétique en modifiant la chromatine via la lactylation des histones, influençant ainsi l'expression des gènes impliqués dans la prolifération cellulaire et l'évasion immunitaire. En créant une boucle d'amplification, il régule les oncogènes et favorise une prolifération accrue des cellules tumorales, augmentant leur capacité métastatique. Ce processus est renforcé par la stimulation du VEGF (vascular endothelial growth factor) et de HIF-1 α , qui favorisent l'angiogenèse et l'invasion des cellules cancéreuses dans les tissus voisins.¹²

⁸ Sminu Bose, Cissy Zhang, et Anne Le, « Glucose Metabolism in Cancer: The Warburg Effect and Beyond », *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1311 (2021): 3-15, https://doi.org/10.1007/978-3-030-65768-0_1.

⁹ Bose, Zhang, et Le.

¹⁰ Qian Zhang et Xuetao Cao, « Epigenetic Regulation of the Innate Immune Response to Infection », *Nature Reviews Immunology* 19, n° 7 (juillet 2019): 417-32, <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0151-6>.

¹¹ Minru Liao et al., « Targeting the Warburg Effect: A Revisited Perspective from Molecular Mechanisms to Traditional and Innovative Therapeutic Strategies in Cancer », *Acta Pharmaceutica Sinica. B* 14, n° 3 (mars 2024): 953-1008, <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.12.003>.

¹² Lihua Chen et al., « Lactate-Lactylation Hands between Metabolic Reprogramming and Immunosuppression », *International Journal of Molecular Sciences* 23, n° 19 (janvier 2022): 11943, <https://doi.org/10.3390/ijms231911943>.

En parallèle, le lactate altère également la fonction des cellules immunitaires. Les cellules T cytotoxiques et les cellules dendritiques voient leurs capacités réduites, ce qui crée un environnement immunosuppresseur, contribuant ainsi à la progression tumorale.¹³

2.2.2.3. Perspectives thérapeutiques et régulation métabolique

Ainsi, la régulation de la glycémie et des substrats de la voie métabolique du glucose, en particulier le lactate, représente une cible thérapeutique prometteuse, non seulement contre les infections virales, mais aussi contre d'autres pathologies, telles que le cancer.¹⁴

Plusieurs stratégies peuvent être envisagées pour cibler le métabolisme tumoral. L'inhibition d'enzymes clés de la glycolyse constitue une approche thérapeutique efficace. L'hexokinase 2, principalement exprimée dans les cellules cancéreuses et catalysant la première étape de la glycolyse, représente une cible potentielle. La lactate déshydrogénase, qui transforme le pyruvate en lactate, peut également être inhibée pour augmenter le stress oxydatif et induire la mort cellulaire tumorale.¹⁵

Enfin, les régimes cétogènes (pauvres en glucides) apparaissent comme une stratégie complémentaire, en réduisant la disponibilité du glucose pour les tumeurs et en augmentant ainsi la sensibilité des cellules cancéreuses aux traitements.¹⁶

¹³ Ying Luo et al., « Effects of Lactate in Immunosuppression and Inflammation: Progress and Prospects », *International Reviews of Immunology* 41, n° 1 (2022): 19-29, <https://doi.org/10.1080/08830185.2021.1974856>.

¹⁴ Bose, Zhang, et Le, « Glucose Metabolism in Cancer ».

¹⁵ Liao et al., « Targeting the Warburg Effect ».

¹⁶ Emily L. Goldberg et al., « Ketogenic Diet Activates Protective $\gamma\delta$ T Cell Responses against Influenza Virus Infection », *Science Immunology* 4, n° 41 (15 novembre 2019): eaav2026, <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aav2026>.

The diagram illustrates the metabolic pathways in a tumor cell, highlighting the Warburg effect. It is divided into three main regions: Extracellular space, Cytoplasm, and Mitochondria.

Glycolysis Pathway (Cytoplasm):

- Glucose** enters the cell via **GLUT** transporters.
- Glucose is phosphorylated to **Glucose-6-phosphate** by **HK** (Hexokinase), consuming **ATP** and producing **ADP**.
- Glucose-6-phosphate** is converted to **Glucose-1-phosphate** by **G6PD** (Glucose-6-phosphate dehydrogenase).
- Glucose-1-phosphate** is converted to **Fructose-6-phosphate** by **GPI** (Glucose-1-phosphate isomerase).
- Fructose-6-phosphate** is phosphorylated to **Fructose 1,6-diphosphate** by **PFK1** (Phosphofructokinase-1), consuming **ATP** and producing **ADP**.
- Fructose 1,6-diphosphate** is cleaved into **Dihydroxyacetone phosphate** and **3-phosphoglyceraldehyde** by **Aldolase**.
- Dihydroxyacetone phosphate** is converted to **3-phosphoglyceraldehyde** by **TP1** (Triose phosphate isomerase).
- 3-phosphoglyceraldehyde** is converted to **1,3-Bisphosphoglycerate** by **GAPDH** (Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase), producing **NAD⁺ + P** and consuming **NADH + H⁺**.
- 1,3-Bisphosphoglycerate** is converted to **Phosphoenolpyruvate** by **PKM2** (Pyruvate kinase M2), consuming **ATP** and producing **ADP**.
- Phosphoenolpyruvate** is converted to **Pyruvate** by **PKM2**.
- Pyruvate** is converted to **3-phosphoglycerate** by **PKM2**, consuming **ATP** and producing **ADP**.
- 3-phosphoglycerate** is converted to **2-phosphoglycerate** by **PGAM** (Phosphoglycerate mutase).
- 2-phosphoglycerate** is converted to **Lactate** by **ENO** (Enolase), releasing **H₂O**.

Mitochondrial Metabolism:

- Pyruvate** enters the mitochondria via **PDH** (Pyruvate dehydrogenase), producing **Acetyl-CoA**.
- Acetyl-CoA** enters the **TCA cycle** (Tricarballic acid cycle).
- The **TCA cycle** produces **Citrate**, which is converted to **Isocitrate** and then to **α-Ketoglutarate**.
- α-Ketoglutarate** is converted to **Succinyl-CoA** and then to **Succinate**.
- Succinate** is converted to **Fumarate** and then to **Malate**.
- Malate** is converted to **Oxaloacetate**, which combines with **Acetyl-CoA** to restart the TCA cycle.
- The TCA cycle is linked to **REDOX signaling** and **Cytochrome C**.
- Cytochrome C** is involved in **Tumor cell death**.

Warburg Effect and Tumor Cell Growth:

- Lactate** is produced in the cytoplasm and enters the extracellular space via **MCT4** (Monocarboxylate transporter 4) and **MCT1** (Monocarboxylate transporter 1).
- Lactate** in the extracellular space leads to **Warburg effect** and **Tumor cell growth**.
- Lactate** also leads to **Acidic TME** (Tumor Microenvironment), which causes **Immune Suppression**.

2.2.2.4. Interactions entre métabolisme et immunité dans les infections bactériennes

En effet, après un contact avec une bactérie, les macrophages passent de la phosphorylation oxydative (OXPHOS) à une glycolyse aérobie à haut débit, entraînant une conversion rapide du glucose en lactate. Cette reprogrammation métabolique est induite par plusieurs bactéries intracellulaires, telles que *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Francisella*

¹⁸ Jingjing Tang et al., « Disruption of Glucose Homeostasis by Bacterial Infection Orchestrates Host Innate Immunity through NAD⁺/NADH Balance », *Cell Reports* 43, n° 9 (24 septembre 2024): 114648, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114648>.

tularensis et *Salmonella Typhimurium* (*S. Typhimurium*), ou par l'action du lipopolysaccharide (LPS) sur les macrophages. En effet, le LPS inhibe l'activité du complexe I de la NADH déshydrogénase, un élément clé de la chaîne de transport d'électrons mitochondriale. Cette inhibition entraîne l'accumulation du NADH, ce qui active l'inflammasome et déclenche une réponse inflammatoire accrue.¹⁹

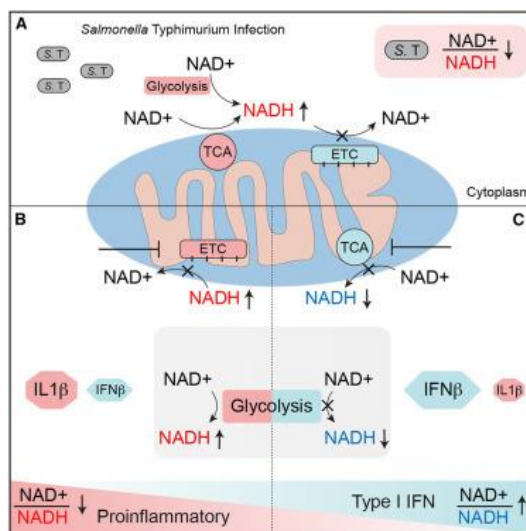


Figure 5 : modifications métaboliques induites par *S. Typhimurium*. Lors de l'infection, le rapport $NAD^+/NADH$ va diminuer, ce qui limite la disponibilité en NAD^+ dans la chaîne de transport d'électrons (Partie A). La modification de ce rapport va favoriser un état pro-inflammatoire, avec une production accrue d' $IL-1\beta$ (Partie B), tandis qu'en limitant la production de $NADH$, la production d' $IFN\beta$ est favorisé (Partie C).

2.2.2.5. Modulation du métabolisme comme approche thérapeutique

Pour renforcer le système immunitaire inné, un traitement à base de FHIN1, un inhibiteur de la fumarate hydratase, a été étudié. Ce composé perturbe le cycle de Krebs, inverse le ratio $NAD^+/NADH$, inhibe les réponses inflammatoires, active les macrophages et stimule la production d' $IFN-I$. En plus de son rôle immunomodulateur, FHIN1 présente également des propriétés antiprolifératives contre les cellules cancéreuses.

¹⁹ Tik Muk et al., « Glucose supply and glycolysis inhibition shape the clinical fate of *Staphylococcus epidermidis*-infected preterm newborns », *JCI Insight* 7, n° 11 (s. d.): e157234, <https://doi.org/10.1172/jci.insight.157234>.

Ainsi, le ratio NAD⁺/NADH constitue un signal cellulaire intrinsèque reliant le métabolisme énergétique et la réponse immunitaire, aussi bien antimicrobienne qu'antivirale, comme cela a été constaté précédemment.²⁰

2.2.2.6. Parallèles entre infections virales et bactériennes

Comme le mentionne l'article de Palmer, des mécanismes similaires existent entre virus et bactéries. En effet, les bactéries Gram-négatives, via leur LPS, activent la voie NF-κB, entraînant la production de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-1β. Cette activation s'accompagne d'une production accrue de lactate, renforçant l'état pro-inflammatoire.

De plus, l'augmentation du lactate favorise l'expression de Glut1 dans les macrophages, ce qui stimule l'absorption accrue de glucose, un élément essentiel pour alimenter les réactions inflammatoires.²¹

Ces différentes approches, appliquées aux pathologies virales, bactériennes et même cancéreuses, illustrent le potentiel thérapeutique des modulations métaboliques impliquant le glucose. Les expériences menées par les auteurs confirment ainsi le rôle central du lactate et de l'IFN-I dans la lutte contre l'infection.

2.2.3. Régulations épigénétiques médiées par les modifications du métabolisme

Si les modifications métaboliques ont de telles conséquences sur la réponse immunitaire de l'hôte, c'est également parce qu'elles participent à des régulations épigénétiques qui permettent à l'organisme de mieux combattre l'infection ou, inversement, favorisent la multiplication de l'agent pathogène dans l'organisme.

L'état métabolique de la cellule influence la méthylation de l'ADN, un mécanisme clé de la régulation transcriptionnelle. Cela passe par la disponibilité en cofacteurs enzymatiques, nécessaires aux méthyltransférases et déméthylases. L'α-kétoglutarate (α-KG), un intermédiaire du cycle de Krebs, est un cofacteur essentiel des enzymes TET (Ten-Eleven Translocation enzymes). Celles-ci catalysent l'oxydation de la 5-méthylcytosine (5mC) en 5-

²⁰ Ana Rita Carlos, Sebastian Weis, et Miguel P. Soares, « Cross-Talk Between Iron and Glucose Metabolism in the Establishment of Disease Tolerance », *Frontiers in Immunology* 9 (30 octobre 2018): 2498, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02498>.

²¹ Shaikh et al., « Emerging Mechanisms of Obesity-Associated Immune Dysfunction ».

hydroxyméthylcytosine (5hmC). Lors d'un état pro-inflammatoire, on observe une augmentation de l' α -KG, notamment lors d'une glycolyse aérobie accrue, qui favorise la déméthylation active des gènes pro-inflammatoires tels que les PRRs (ex. TLR4, NOD2, RIG-I), entraînant leur réactivation transcriptionnelle. Cette réaction est bénéfique dans un premier temps pour combattre l'agent pathogène, mais un état inflammatoire excessif peut également être délétère pour l'organisme. Ainsi, le succinate et le fumarate, intermédiaires du cycle de Krebs, sont des inhibiteurs compétitifs des enzymes TET. Un déséquilibre α -KG/succinate ou α -KG/fumarate inhibe donc cette déméthylation, conduisant à une réduction de l'expression des cytokines inflammatoires. De plus, l'acétyl-CoA favorise l'acétylation des histones (H3K9ac, H3K27ac), ce qui augmente également l'expression des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF- α). La lactylation des histones (H3K18cr) régule, quant à elle, la résolution de l'inflammation en activant IL-10.²²

Comme décrit précédemment, les virus réorientent le métabolisme cellulaire pour favoriser leur survie. Comprendre ces mécanismes permettrait une prise en charge plus spécifique et donc plus efficace. Certains virus augmentent la production de succinate, inhibant ainsi la déméthylation des promoteurs des gènes antiviraux tels que IFN- β ou ISGs, réduisant la réponse antivirale. La diminution des niveaux de NAD⁺ empêche quant à elle la désacétylation des histones, favorisant ainsi un état transcriptionnel réprimé. Les virus bloquent également les enzymes de remodelage de la chromatine (BRG1, SWI/SNF), empêchant ainsi la transcription des gènes antiviraux. Du côté des bactéries, certaines toxines bactériennes (ex. *Listeria monocytogenes*) inhibent l'activité des histones déacétylases (HDACs), favorisant une hyperacétylation des promoteurs des gènes pro-inflammatoires. D'autres activent la voie des mTOR, ce qui inhibe la méthylation de l'ADN et empêche l'activation des macrophages. Le lactate bactérien, quant à lui, favorise la lactylation des histones, activant la transcription des gènes anti-inflammatoires (IL-10, ARG1) et réduisant ainsi la phagocytose. L'ensemble de ces mécanismes favorise l'évasion bactérienne.

De plus, les cellules T jouent un rôle significatif dans la réponse immunitaire. Comprendre leurs processus d'activation pourrait donc permettre d'améliorer la lutte contre les agents pathogènes. Lors de leur activation, l'acétyl-CoA, issue du citrate mitochondrial, augmente via l'ATP-citrate lyase (ACLY). Cette augmentation favorise une hyperacétylation des histones (H3K9ac, H3K27ac) au niveau des gènes des cytokines pro-inflammatoires, notamment IFN- γ . Cela permet aux cellules T d'exprimer rapidement des cytokines antivirales. Une fois l'infection maîtrisée, les

²² Zhang et Cao, « Epigenetic Regulation of the Innate Immune Response to Infection ».

cellules T mémoire assurent une réponse plus rapide et plus efficace contre l'agent pathogène lors d'une réinfection. Elles accumulent de l' α -KG, permettant la déméthylation active des promoteurs de TCF7 et BCL6, deux facteurs de mémoire immunitaire. Ces modifications maintiennent la chromatine ouverte au niveau de ces gènes, les rendant facilement accessibles à la machinerie transcriptionnelle, et permettent ainsi leur réactivation rapide en cas de nouvelle infection.

Dans le contexte du cancer, les cellules T infiltrantes sont inhibées, notamment par la mise en place d'un microenvironnement pro-tumoral, qui favorise l'accumulation de succinate et de fumarate. Ces métabolites inhibent la déméthylation des histones (KDM6B, TET), entraînant une hyperméthylation répressive des promoteurs des gènes critiques des cellules T. Cela conduit à leur épuisement, réduisant leur capacité à éliminer les cellules tumorales. On observe également une diminution des niveaux de NAD⁺, qui réduit le métabolisme oxydatif des cellules T infiltrantes dans les tumeurs. La perte de désacétylation par les sirtuines (SIRT1, SIRT3) entraîne une réduction de l'expression des gènes favorisant la cytotoxicité.²³

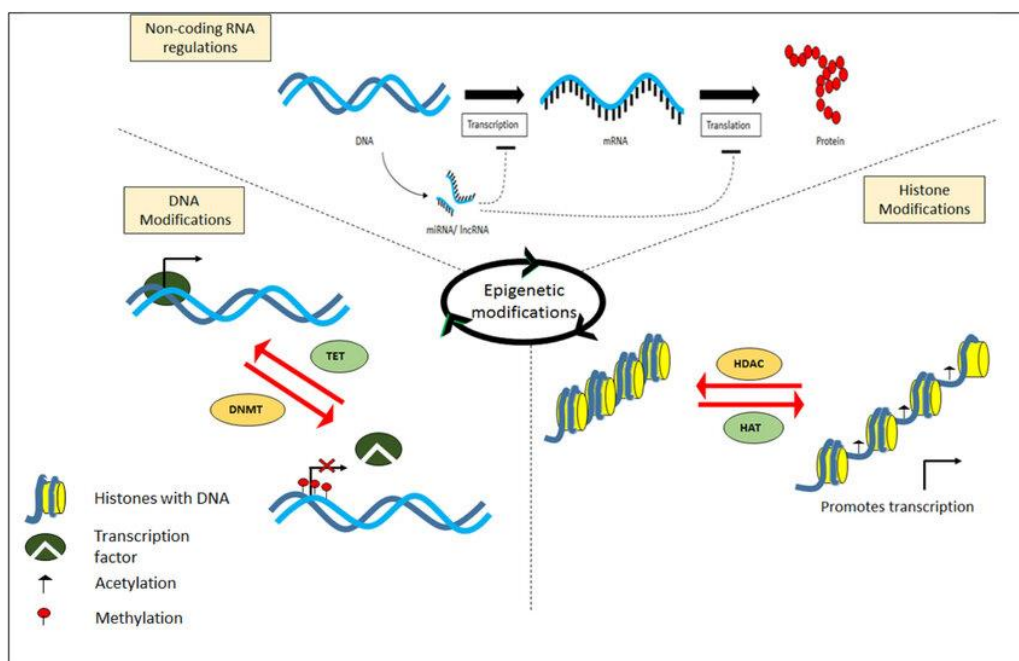


Figure 6 : Représentation schématique des modifications épigénétiques (a) Modifications de l'ADN : Les ADN méthyltransférases (DNMT) ajoutent un groupe méthyle sur les îlots CpG des régions promotrices d'un gène. La méthylation de l'ADN ne permet pas aux facteurs de transcription de se lier à l'ADN et entraîne la suppression de l'expression des gènes. Cette méthylation est inversée par un groupe d'enzymes, les TET (Ten-eleven Translocation demethylases), et l'expression des gènes est activée. (b) Modifications des histones : Les

²³ Sofie Hedlund Møller et al., « Metabolic Programs Tailor T Cell Immunity in Viral Infection, Cancer, and Aging », *Cell Metabolism* 34, n° 3 (1 mars 2022): 378-95, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.02.003>.

modifications des histones comprennent l'acétylation qui est ajoutée par les histones acétyltransférases (HAT) et qui active l'expression des gènes, tandis que les histones désacétylases suppriment l'acétylation et entraînent la suppression de l'expression des gènes. (c) Régulation des ARN non codants : interventions thérapeutiques potentielles telles que les modifications alimentaires, les prébiotiques, les probiotiques et la transplantation de microbiote fécal, qui peuvent réduire le stress oxydatif et l'inflammation associés au syndrome métabolique en modifiant le microbiote intestinal et les altérations épigénétiques.²⁴

3. Rôle des cellules T $\gamma\delta$ et de la pulpe rouge splénique dans les réponses immunitaires médiées par les Interférons

Après avoir établi le lien entre la restriction de glucose et l'amélioration de la réponse antivirale de l'organisme, il est crucial de comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires sous-jacents qui permettent de lutter efficacement contre les infections virales. En ciblant spécifiquement les cellules et molécules impliquées, cette approche pourrait ouvrir la voie à des traitements de soutien plus précis, renforçant l'immunité et permettant une meilleure efficacité contre les pathogènes.

L'implication de la rate dans l'activation des cascades de résistance antivirale soulève également des interrogations concernant les chirurgies de splénectomie, fréquemment pratiquées en médecine vétérinaire, notamment chez les chiens. Bien que cette intervention soit souvent considérée comme bénigne, elle pourrait constituer un facteur de risque majeur en cas d'infection, en augmentant la susceptibilité de l'organisme aux agents pathogènes. Il devient alors essentiel de cibler des mécanismes d'action compensatoires pour pallier cette perte de fonction immunitaire.

Ces observations soulignent également la nécessité d'optimiser la prophylaxie et le suivi post-opératoire des animaux splénectomisés. Cela inclut une révision des protocoles vaccinaux, une gestion stricte de l'exposition aux agents pathogènes, notamment dans les environnements partagés, et une vigilance accrue lors des périodes de vulnérabilité.

3.1. Méthodes et expériences

3.1.1. La restriction de glucose favorise l'IFN-I

²⁴ Ankita Kumari et al., « Health-promoting role of dietary bioactive compounds through epigenetic modulations: a novel prophylactic and therapeutic approach », *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 62 (21 octobre 2020): 1-21, <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1825286>.

Après avoir étudié la corrélation entre la réduction de l'apport énergétique, notamment en glucose, et la capacité de l'organisme à maîtriser les infections virales, les chercheurs ont ici voulu comprendre le lien entre infection virale, restriction de glucose et production d'IFN-I et les acteurs mis en jeu dans ce mécanisme de défense. Pour ce faire, une expérience in vitro puis in vivo a été mise en place.

Méthodes :

RNA-seq :

Une analyse par séquençage de l'ARN (RNA-seq) a été effectuée pour évaluer le rôle de la restriction de glucose dans la réponse antivirale médiée par le lactate in vivo. Les échantillons ont été prélevés sur les poumons de souris C57BL/6J infectées par le LCMV, ayant reçu de l'eau de boisson additionnée de glucose. L'expression des gènes associés à l'activation des voies de signalisation IRF3 et NF- κ B a été analysée en utilisant le logiciel R avec l'outil « DESeq2 » pour l'analyse des gènes différentiellement exprimés.

Dosage du l-lactate :

La teneur en lactate a été mesurée dans la rate et le foie de souris C57BL/6J ou *lfnar1*^{-/-} infectées par le LCMV. Ces souris, à jeun, ont reçu soit de l'eau normale, soit de l'eau supplémentée à 5% en glucose pendant les 3 jours post-infection. La concentration en lactate a été quantifiée à l'aide d'un kit colorimétrique spécifiquement conçu pour ce dosage. Le même kit a été utilisé pour mesurer la production de lactate dans des cellules infectées in vitro, cultivées avec différentes concentrations de glucose (de 1 mM à 25 mM), avec ou sans glutamine, ou avec de l'oxamate. Les cellules ont été traitées pendant 3 jours après l'infection.

Transfert adoptif :

Les cellules T $\gamma\delta$ spléniques ont été isolées à partir de souris C57BL/6J à l'aide d'un kit d'isolement des cellules T TCR γ/δ ⁺. Un total de 2×10^5 cellules T $\gamma\delta$ a été injecté par voie intraveineuse (IV) dans des souris *lfnr1*^{-/-}, dans un volume de 500 μ l de DMEM. Le lendemain du transfert, les souris ont été infectées avec le virus Δ m157-mCMV. Trois jours après l'infection, la glycémie plasmatique (FPG) a été mesurée pour évaluer l'impact du transfert de cellules sur la réponse immunitaire et la gestion du glucose.

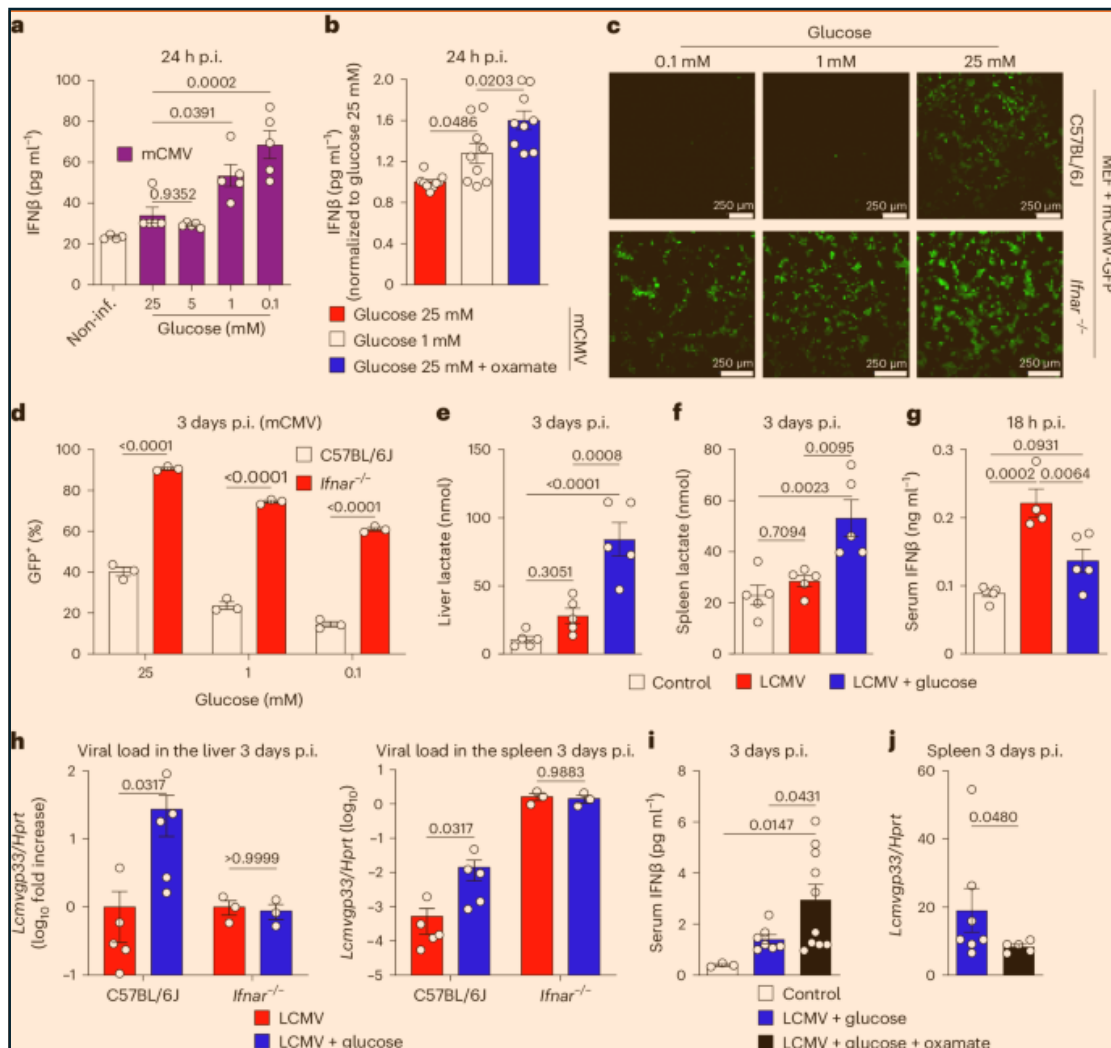
Résultats :

Tout d'abord, les auteurs ont voulu comprendre le rôle que la diminution de la disponibilité en glucose avait, en induisant une hyperglycémie chez les souris.

Dans un premier temps, les chercheurs ont infecté des cellules MEF dérivées de souris IFN β -reporter (ϵ YFP) avec le mCMV-mCherry. En effet, le gène IFN β est couplé à la protéine fluorescente ϵ YFP, ce qui permet de quantifier son expression en temps réel. Le virus mCMV-mCherry contient lui aussi une composante fluorescente par l'expression de la protéine mCherry. Les cellules infectées présentaient une production plus élevée d'IFN β , ainsi que dans les cellules témoins cultivées à plus faible concentrations de glucose (Extended Data Fig. 4e). Les concentrations d'IFN β dans le surnageant des MEF infectées est donc négativement corrélées à la disponibilité en glucose, sauf en présence d'oxamate (Fig. 3a,b). L'inhibition de la production d'IFN-I était constaté lors de concentrations élevées en glucose, car l'impact négatif de la restriction de glucose sur la propagation virale in vitro a été fortement réduit par la neutralisation d'IFN β par des anticorps et l'infection de MEF *Infar* $-/-$, cellules qui ne peuvent plus répondre à l'IFN-I par la voie de signalisation classique, le virus peut donc se répliquer davantage (Fig. 3c,d et Extended Data Fig. 5a).

Dans un second temps, l'expérience a été réitéré in vivo pour confirmer les mécanismes. L'hyperglycémie a été induite par l'ajout de glucose dans l'eau de boisson et les souris ont été infectées par une dose non létale de virus. Il en résulte que l'analyse des gènes associés aux cascade de signalisation IRF3 ou NF- κ B ont été nettement plus faible, tels que *Ddit4*, *Ucp2* et *Slfn2*, régulateurs de l'expression d'IFN-I (Extended Data Fig. 3l,m). De plus, une augmentation des concentrations de lactate dans le foie et la rate a été constatée (Fig. 3e,f), ainsi qu'une diminution de la production d'IFN β (Fig. 3g et Extended Data Fig. 5b). Il y a eu potentialisation de la réplication virale chez les souris WT mais pas chez les souris *Infar* $-/-$ (Fig. 3h). L'augmentation de la réplication dépend donc-t-elle du lactate ? Les souris ont été traités avec de l'oxamate, qui est un inhibiteur du métabolisme du lactate en bloquant la lactate déshydrogénase (LDH). Après traitement, la concentrations d'IFN β dans la circulation a augmenté et la charge virale a diminué (Fig. 3i,j).

Ainsi, les changements métaboliques entraînés par une infection induisent une diminution de la production de lactate ayant pour conséquence de potentialiser la production d'IFN-I.



3.1.2. La restriction de glucose dépend de l'IFN γ δ dérivé des cellules T

D'autre part, une compréhension des mécanismes menant à la restriction de glucose était nécessaire pour comprendre l'ensemble du processus menant à la résistance aux virus mis en place par l'organisme, afin de faire le lien endocrino-immunologique.

Méthode

Pour répondre à cette question, une analyse des cytokines impliquées a été réalisée à l'aide d'un profilage multiplex des cytokines. Ce profilage a été effectué en utilisant la cytométrie en flux pour analyser les échantillons de sérum prélevés lors de l'infection. Des anticorps biotinylés ont été ajoutés dans des puits de 96 puits contenant le sérum, suivis d'une incubation. Ensuite, de la streptavidine marquée à la phycoérythrine a été ajoutée pour permettre la détection des complexes formés, facilitant ainsi le profilage des cytokines présentes.

Utilisation de souris de différents phénotypes et neutralisation des cellules :

Des souris de plusieurs phénotypes ont été utilisées pour isoler le type de cellules productrices

d'IFN γ . Pour neutraliser les cellules NK, une injection intrapéritonéale de 500 μ g d'anticorps anti-NK a été administrée. De même, des anticorps spécifiques ont été utilisés pour neutraliser l'IFN γ et l'IL-1 β , à savoir l'anticorps anti-IFN γ et l'anticorps anti-IL-1 β . Ces injections ont été réalisées tous les deux jours, à commencer par la veille de l'inoculation virale.

Déplétion des cellules B pancréatiques :

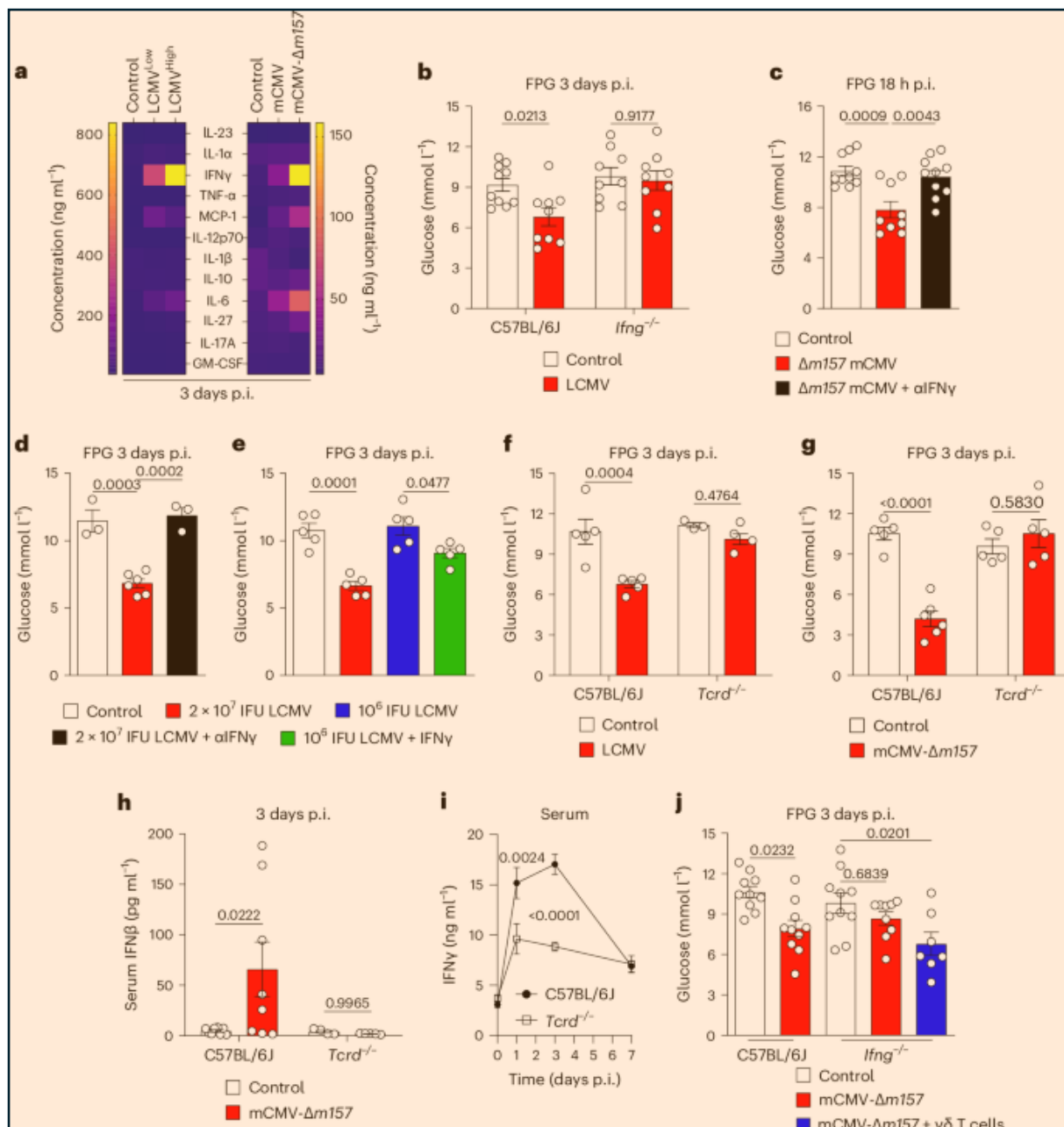
Pour étudier le rôle des cellules B pancréatiques, des souris Ins2CreIDTR ont été utilisées. Ces souris possèdent un complexe Cre spécifique aux cellules B pancréatiques, et l'enzyme Cre est sensibilisée à la toxine diphtérique par l'expression du gène IDTR. Une déplétion spécifique de ces cellules a été réalisée par injection intrapéritonéale de 25 ng/g de toxine diphtérique. Les injections ont été administrées 48 h et 24 h avant l'infection pour garantir l'élimination des cellules B pancréatiques au moment de l'inoculation virale.

Résultats

Quel facteur immunologique est responsable de la restriction de glucose ? Grâce à l'analyse multiplex des cytokines, l'IFN γ s'est relevé être le plus fortement induit (Fig. 4a). Cette constatation a été faite après l'infection par le mCMV- Δ m157 et par le LCMV à forte dose. De plus, cette constatation a été appuyée par la neutralisation de l'IFN γ par des anticorps ou la déficience d'IFN γ , qui a empêché une restriction de glucose (Fig. 4b-d). Afin de confirmer cette découverte, un traitement à base d'IFN γ a été administré à des animaux ayant reçu une faible dose virale. Par rapport aux animaux non traités, le taux de FPG a significativement été réduit (Fig. 4e).

De plus, d'où provient l'IFN γ ? Une forte infection au LCMV a été induite chez des souris Tcra $^{-/-}$ ou Tcrd $^{-/-}$, dépourvues respectivement de cellules T $\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$, ainsi qu'à des souris chez lesquelles les cellules NK ont été appauvries. Tous les animaux ont réussi à réduire leur concentration de FPG après l'infection, sauf les souris déficientes en cellules T $\gamma\delta$. Les mêmes observations ont été constatées avec une infection par le mCMV- Δ m157 (Fig. 4f et Extended Data Fig. 5c,d). Pour compléter ces observations, une expérience avec des souris Ifng $^{-/-}$, dépourvues d'IFN γ , a été faite, où un transfert de cellules T WT $\gamma\delta$ à ces animaux a montré une baisse de la concentration de glucose lors d'une forte infection par le LCMV (Fig. 4i,j).

Ces observations ont donc démontré que les cellules T $\gamma\delta$ sont nécessaires et suffisantes pour assurer la restriction de glucose suite à l'infection, médiée par la production d'IFN γ .



3.1.3. La restriction du glucose nécessite des cellules T γδ dans la pulpe rouge splénique

Ainsi, après avoir découvert le rôle des cellules Tγδ dans la production de l'IFNγ, les chercheurs ont voulu comprendre mécanisme d'activation de ces cellules en fonction de leur localisation.

Méthodes :

Marquage des cellules CD45+ :

Pour le marquage des cellules CD45+, une injection intraveineuse (IV) de 2 μg d'anticorps anti-CD45 biotinylé a été réalisée 5 minutes avant la perfusion et le prélèvement des organes. Après

l'isolement des splénocytes, la coloration in vivo des cellules a été effectuée avec de la streptavidine-isothiocyanate de fluorescéine (FITC) ainsi que d'autres anticorps de surface cellulaire. Les échantillons ont ensuite été analysés par cytométrie en flux afin de déterminer la localisation des cellules immunitaires.

Neutralisation des cellules NK et perturbation de la barrière endothéliale :

Pour neutraliser les cellules NK, les animaux ont reçu une injection intrapéritonéale de 500 µg d'anticorps anti-NK tous les deux jours, débutant un jour avant l'infection. De plus, afin d'altérer la barrière endothéliale, les souris ont été traitées avec 500 ng de toxine pertussique (PT) par injection intrapéritonéale, administrée deux jours avant l'infection. La toxine pertussique joue un rôle clé dans la diminution des populations lymphocytaires spléniques, pouvant entraîner une altération de la migration lymphocytaire ou même leur apoptose. Elle induit également une hypoplasie splénique et perturbe la production de cytokines spléniques, telles que l'IFN γ . Il est à noter que le traitement à la PT n'a pas d'impact sur la glycémie des animaux.

Splénectomie :

Les souris C57BL/6J ont été réparties de manière aléatoire en deux groupes : un groupe de contrôle (sham) avec conservation de la rate, et un groupe splénectomie. La procédure de splénectomie a été réalisée sous anesthésie à l'isoflurane. Une incision a été pratiquée sur le côté dorsolatéral gauche de l'abdomen, puis les artères spléniques ont été clampées à l'aide d'un cautère avant l'extraction de la rate. Pour le groupe contrôle, la rate a été extraite puis replacée dans la cavité abdominale. Les souris ont bénéficié d'une période de convalescence d'une semaine avant d'être infectées par le LCMV ou le mCMV- Δ m157.

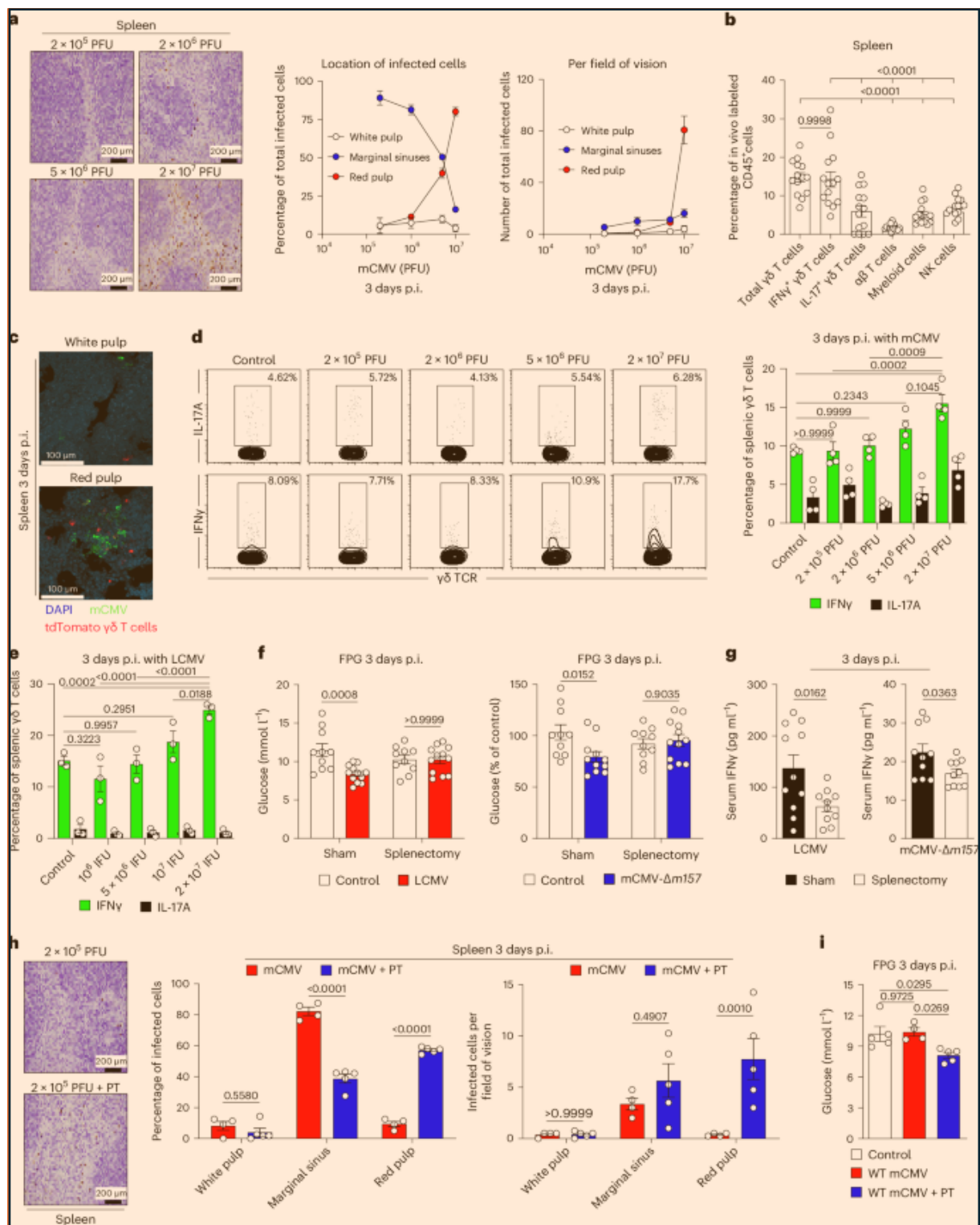
Résultats :

Les résultats ont montré qu'il y avait une corrélation entre la restriction de glucose et la pénétration du virus dans la pulpe rouge splénique (Fig. 5a). Grâce au marquage des cellules avec l'anti-CD45, il a été montré que la pulpe rouge était enrichie en cellules T $\gamma\delta$, et celles produisant de l'IFN γ étaient davantage marquées que celles produisant l'IL17 (Fig. 5b), suggérant l'existence d'une ségrégation anatomique entre les cellules. De plus, l'analyse des rates infectées a montré au RNAscope que les cellules T $\gamma\delta$ étaient adjacentes aux cellules infectées au niveau de la pulpe rouge. Cependant, la population de cellules T $\gamma\delta$ reste une fraction assez faible des leucocytes présents dans la rate, mais, celle-ci contient l'un des plus grands pools de ces cellules de l'organisme (Fig. 5c).

Ainsi, les chercheurs ont émis l'hypothèse que la restriction de glucose se produit lorsqu'un virus échappe au contrôle de la barrière endothéliale et atteint les cellules T $\gamma\delta$ dans le parenchyme de

la pulpe rouge. Afin de la confirmer, une splénectomie a été réalisée et les animaux ont été infectés soit par le mCMV- Δ m157 soit par une dose élevée mais non létale de LCMV. La concentration d'IFN γ dans le sérum des souris splénectomisées était significativement plus faible que celle des souris contrôles (Fig. 5f,g). Une seconde expérience a été mise en place, en perturbant la barrière endothéliale avec la toxine pertussique (PT ; Extended Data Fig. 7c). La pénétration dans la pulpe rouge du mCMV a pu être observée même à une faible dose d'inoculation (Fig. 5h), associé à une augmentation de la production d'IFN γ par les cellules T $\gamma\delta$ résidentes (Extended Data Fig. 7d), et donc une restriction de glucose (sans avoir eu d'impact sur la glycémie) (Fig. 5i et Extended Data Fig. 7e). Dans un troisième modèle, il a été émis que le MCMV était contrôlé par les cellules NK au niveau de la barrière endothéliale. Ainsi, en neutralisant les NK ou en utilisant le mCMV- Δ m157, une pénétration du virus dans la pulpe rouge a été observée (Extended Data Fig. 7f-h), donnant lieu à une restriction de glucose même lorsque de faible dose était utilisée pour l'infection (Extended Data Figs. 1c et 7f).

Ceci mène à la conclusion qu'un passage dans la pulpe rouge splénique est nécessaire pour induire une activation des cellules T $\gamma\delta$ et ainsi une restriction de glucose.



3.2. Applications

Différents acteurs ont été identifiés comme jouant un rôle central dans la défense antivirale. Dès lors, comment peut-on améliorer cette réponse en potentialisant leur effet ? Pour répondre à

cette question, Goldberg et al. se sont penchés sur l'effet d'un régime cétogène sur l'activation des cellules T $\gamma\delta$.

Dans leur étude, les chercheurs ont soumis des souris à un régime riche en graisses et pauvre en glucides, avant de les exposer au virus Influenza (IAV). Ce régime a permis une expansion des cellules T $\gamma\delta$ dans les poumons des souris, améliorant ainsi leur résistance antivirale. En revanche, les souris Tcrd $-/-$, dépourvues de cellules T $\gamma\delta$, n'ont pas bénéficié de la protection conférée par le régime cétogène, soulignant ainsi l'importance de ces cellules dans la réponse immunitaire.

Il a également été démontré que les cellules T $\gamma\delta$ induisent une augmentation du nombre de cellules sécrétoires dans les poumons, notamment les cellules caliciformes, contribuant ainsi à renforcer la protection des voies respiratoires.

Ce mode alimentaire est caractérisé par une augmentation des corps cétoniques, en particulier du β -hydroxybutyrate (BHB). Toutefois, l'administration directe de BHB ne suffit pas à reproduire les effets protecteurs du régime cétogène. Cela suggère que l'adaptation métabolique impliquant une oxydation accrue des acides gras et une restriction en glucides est essentielle à l'expansion des cellules T $\gamma\delta$ dans les poumons.

Au vu des expériences menées sur la restriction de glucose et le rôle des cellules T $\gamma\delta$ dans l'immunité antivirale, il est envisageable qu'un régime cétogène puisse être bénéfique en cas d'infection virale systémique. Ces résultats ouvrent ainsi une nouvelle voie pour le renforcement de l'immunité et la mise en place de stratégies nutritionnelles visant à optimiser la réponse antivirale.²⁵

4. Influence des pathologies métaboliques et de l'état physiologique sur le contrôle des infections virales

Les dérèglements métaboliques peuvent avoir un impact significatif sur la capacité de l'organisme à lutter contre les infections. Identifier et cibler ces altérations métaboliques permet de mettre en évidence des catégories de pathologies prédisposant à une sensibilité accrue aux infections, tout en offrant une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques

²⁵ Emily L. Goldberg et al., « Ketogenic Diet Activates Protective $\gamma\delta$ T Cell Responses against Influenza Virus Infection », *Science Immunology* 4, n° 41 (15 novembre 2019): eaav2026, <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aav2026>.

sous-jacents. Cela ouvre la voie à une gestion plus efficace des réponses immunitaires face aux agents pathogènes.

Le diabète figure parmi les maladies métaboliques associées à une susceptibilité accrue aux infections, principalement en raison de l'hyperglycémie chronique qu'il induit. Cependant, d'autres pathologies peuvent également être impliquées, comme la maladie de Cushing, fréquemment diagnostiquée chez les chevaux âgés et les chiens, ou encore l'acromégalie, qui provoque une surproduction d'hormones de croissance (GH), entraînant une résistance à l'insuline et une augmentation de la production hépatique de glucose. D'autres affections endocriniennes, telles que le phéochromocytome, l'hyperthyroïdie ou le glucagonome, peuvent également contribuer à l'hyperglycémie, exacerbant ainsi la sensibilité aux infections.

Mettre en lumière ces altérations métaboliques associées à une immunité affaiblie constitue une étape cruciale pour améliorer la prévention et la prise en charge des infections graves, en particulier dans les contextes où le métabolisme joue un rôle clé dans la pathogénie.

4.1. Expériences et résultats

4.1.1. L'IFN γ favorise l'hyperinsulinémie de concert avec l'IL-1 β

Tout d'abord, les auteurs ont cherché à comprendre comment l'action de l'IFN γ sur le métabolisme, car celui-ci ne modifie pas directement le métabolisme des cellules infectées et n'a pas affecté non plus l'impact de la restriction de glucose sur la réplication virale. Ainsi, ils ont émis l'hypothèse que la restriction de glucose était médiée par l'insuline.

Méthodes :

Mesure des niveaux d'insuline et d'IFN γ :

Pour analyser les niveaux d'insuline sérique, les animaux ont été mis à jeun pendant 16 heures. La mesure de l'insuline plasmatique a été effectuée par dosage immuno-enzymatique (ELISA) utilisant un anticorps de capture et un anticorps de détection biotinylé. Pour déterminer la concentration d'IFN γ dans le plasma et les surnageants, un anticorps monoclonal de capture de souris et un anticorps monoclonal de détection de rat biotinylé ont été employés, en complément d'un kit ELISA d'IFN γ de souris.

Neutralisation des cytokines IFN γ et IL-1 β :

Lors de l'expérience in vivo, la neutralisation de l'IFN γ et de l'IL-1 β a été réalisée par injection intrapéritonéale (IP) de 500 μ g d'anticorps anti-IFN γ ou anti-IL-1 β . Ces traitements ont débuté un jour avant l'infection et ont été administrés tous les deux jours.

Déplétion des cellules β pancréatiques et administration de MCC950 :

Pour dépler les cellules β pancréatiques, les souris Insulin2CreIDTR ont reçu une injection de 25 ng/g de toxine diphtérique en IP 48 heures et 24 heures avant l'infection. Par ailleurs, l'inhibiteur sélectif du complexe inflammasome NLRP3, MCC950, a été administré en IP à une dose de 20 mg/kg tous les deux jours à partir de la veille de l'infection. Ce composé inhibe la formation et l'activation de la caspase-1, une enzyme clé dans le clivage des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-1 β .

Administration de cytokines recombinantes et utilisation de souris Tcrd -/- :

Pour l'administration d'IFN γ et d'IL-1 β recombinants de souris, un total de 104 U a été injecté quotidiennement en IP, parallèlement à l'infection par 10⁶ unités infectieuses de LCMV. Les souris Tcrd -/- ont également été utilisées en raison de leur spécificité de manquer de la chaîne γ sur leurs cellules T.

Isolement des cellules immunitaires et analyse de la sécrétion d'insuline :

L'isolement des cellules immunitaires de la partie endocrine du pancréas a été effectué par incubation, filtration et centrifugation. Les cellules ont ensuite été analysées et triées par cytométrie en flux avant d'être incubées avec 10 ng/ml d'IFN γ et 2 ng/ml d'IL-1 β dans un milieu RPMI complet. Après incubation, le surnageant a été collecté pour déterminer les niveaux de sécrétion d'insuline basale. Les cellules ont ensuite été transférées dans un milieu KBR pour stimuler la sécrétion d'insuline en réponse au glucose. Le surnageant a été analysé par ELISA ou envoyé pour analyse RNA-seq.

Analyse de l'expression des gènes :

L'analyse de l'expression des gènes a été réalisée en utilisant le logiciel R « DESeq2 ». Les gènes dont le nombre d'échantillons était inférieur à 10 ont été éliminés par filtrage. Les gènes significativement exprimés ont été identifiés avec une P-valeur ajustée < 0,05.

Résultats :

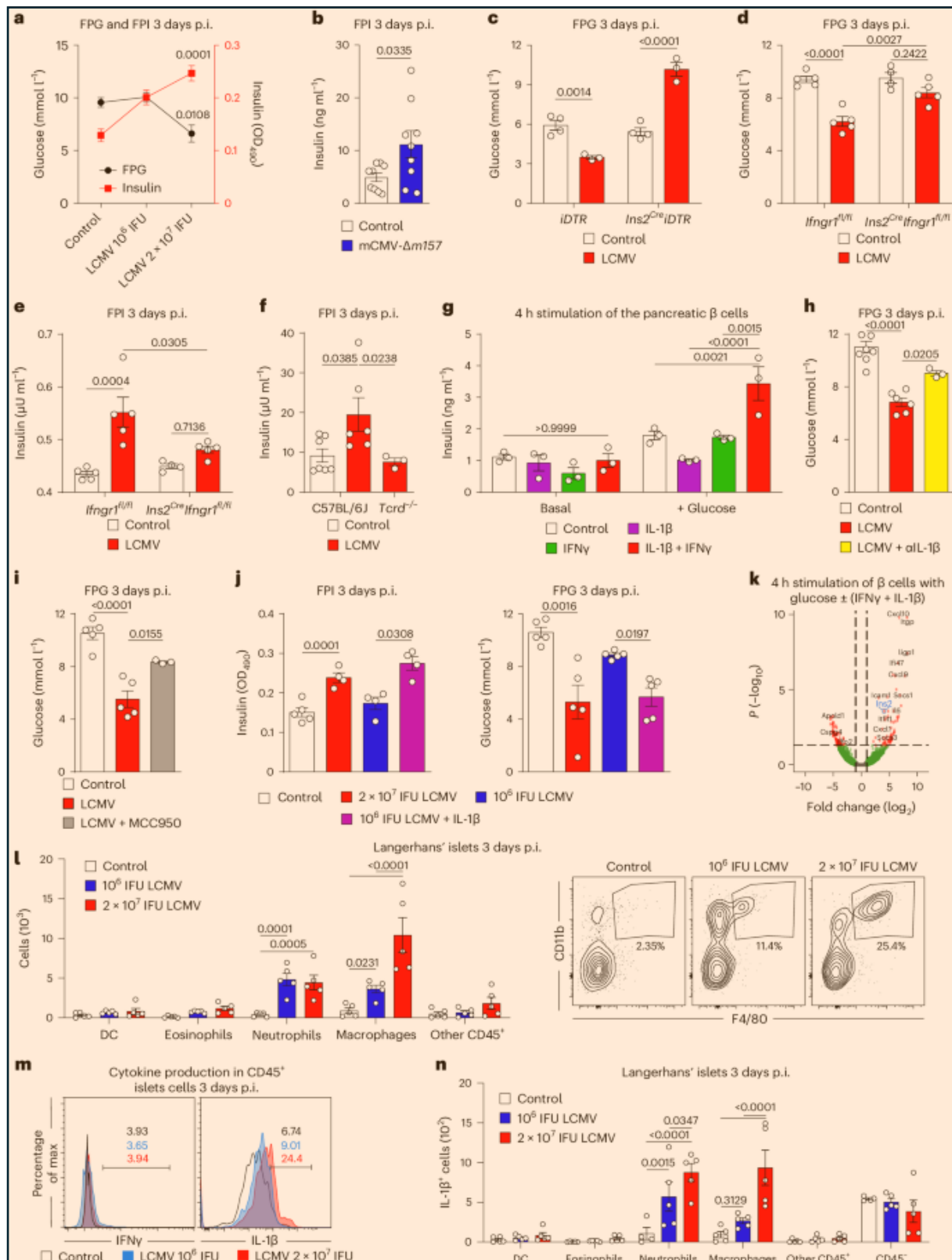
Dans un premier temps, il a été montré que les concentrations d'insuline dans le sang sont positivement corrélées avec la dose virale de LCMV utilisée pour l'infection (Fig. 6a) ainsi que lors de l'infection à faible dose avec la souche virulente mCMV- Δ m157 (Fig. 6b et Extended Data Fig. 8d). Pour comprendre l'impact de l'insuline sur la restriction de glucose lors d'infection, l'élimination des cellules β pancréatiques sur les souris Insulin2Cre, croisées avec des animaux exprimant le récepteur à la toxine diphtérique, a permis de voir qu'après une infection forte, une hyperglycémie était présente (Fig. 6c). La même observation a été faite en éliminant les cellules β pancréatiques à l'aide d'alloxan (Extended Data Fig. 8e).

Dans un second temps, après avoir fait le lien entre infection et insuline, il a été montré que les cytokines avaient un impact sur la production d'insuline par le pancréas. Ainsi, l'IFN γ a-t-il un effet similaire ? La neutralisation de l'IFN γ à l'aide d'anticorps a montré une diminution de l'insuline après l'infection (Extended Data Fig. 8f). La déplétion du récepteur à l'IFN γ sur les cellules β a montré qu'il n'y avait pas de restriction de glucose après une forte infection (Fig. 6d et Extended Data Fig. 8g). De plus, chez les souris Tcrd $^{-/-}$, le niveau d'insuline n'a pas augmenté après une infection avec une forte dose de LCMV (Fig. 6f). De ce fait, il a été déduit que l'hyperinsulinémie est médiée par les cellules T $\gamma\delta$.

Les résultats sont en faveur d'une production d'insuline médiée par l'IFN γ , en ciblant les cellules β pancréatiques exprimant le récepteur IFN γ (Extended Data Fig. 8h,i). Lors de la purification de ces cellules, la stimulation avec l'IFN γ n'a pas engendré d'augmentation de l'insuline suite à l'exposition au glucose (Fig. 6g). De plus, les chercheurs ont montré que la stimulation simultanée des cellules avec l'IFN γ et l'IL-1 β favorisait la production d'insuline suite à l'exposition au glucose (Fig. 6g). L'IL-1 β joue donc-t-il un rôle dans la régulation de la glycémie suite à une infection virale ? L'utilisation d'AC anti- IL-1 β n'a pas favorisé de restriction de glucose, ainsi que l'inhibition de l'inflammasome NLRP3 (Fig. 6h,i), tandis que l'injection d'IL-1 β exogène a augmenté les concentrations d'insuline sérique et donc a diminué la FPG (Fig. 6j). Cela a été confirmé par l'analyse RNA-seq des cellules pancréatiques qui, en présence de glucose, induisaient l'expression de plusieurs gènes cibles putatifs des récepteurs de ces cytokines, ainsi qu'une forte induction des transcrits de l'insuline lors de stimulation des cellules β par l'IFN γ et l'IL-1 β (Fig. 6k et Extended Data Fig. 9a).

Après avoir identifié les acteurs de la restriction de glucose, les auteurs ont cherché les sources de ces deux cytokines. Après une forte infection augmentant les concentrations d'IFN γ (Fig. 4a,i), un afflux de cellules CD45 $^{+}$ dans les îlots de Langerhans a été observé (Fig. 6l), cellules d'origine myéloïde. De plus, la migration des lymphocytes vers le pancréas, empêchée par le traitement

des souris avec l'agoniste du récepteur S1P FTY720, n'a pas empêché la restriction de glucose induite par l'infection (Extended Data Fig. 9d,e), mais celle-ci n'a pas provoqué d'augmentation de l'IL-1 β (Fig. 4a), montrant que la production d'IFN γ est d'origine systémique, et que l'IL-1 β a besoin de la stimulation d'IFN γ pour être produit par les îlots de Langerhans.



4.1.2. La restriction de glucose dépend de l'inhibition de la glycogénolyse

D'autre part, les chercheurs ont voulu comprendre par quel mécanisme l'hyperinsulinémie passait pour diminuer la concentration de glucose lors d'une infection. En effet, l'insuline régule la glycémie de différentes façons en fonction des circonstances.

Méthodes :

Étude sur le clampage du glucose :

L'étude sur le clampage du glucose a été réalisée sur des souris, qui ont d'abord été anesthésiées à l'isoflurane. Un cathéter a été placé dans la veine jugulaire droite pour permettre l'administration des injections. Cinq jours après l'infection par le MCMV-Δm157, les souris ont été mises à jeun pendant 5 heures. Une perfusion de 3-[3H] glucose a ensuite été effectuée pendant 80 minutes, suivie d'une perfusion continue d'insuline et de 3-[3H] glucose pour induire une hyperinsulinémie. Une fois l'état d'équilibre atteint, avec un glucose sanguin stabilisé entre 5 et 6 mmol/L, le taux de perfusion de glucose a été calculé. Les paramètres métaboliques suivants ont été déterminés :

- **Taux d'élimination du glucose :** Ce taux a été estimé à partir de l'activité spécifique du 3-[3H] glucose.
- **Production endogène de glucose :** La production endogène a été calculée en soustrayant le taux de perfusion du taux d'élimination du glucose.

Tests de tolérance au pyruvate :

Les souris ont été mises à jeun pendant 16 heures avant de recevoir une injection intrapéritonéale (IP) de 1 g/kg de solution de pyruvate sodique. Le taux de glucose sanguin a été mesuré à l'aide d'un glucomètre automatisé, tandis qu'un kit de dosage du glycogène a été utilisé pour quantifier le glycogène hépatique.

Résultats :

Tout d'abord, la glycémie est maintenue dans les normes principalement par le foie. De ce fait, l'hyperinsulinémie médié par l'infection a-t-elle un impact sur le métabolisme hépatique ? à l'aide de l'expérience par clampage hyperinsulinémique-euglycémique, les chercheurs ont pu montrer que la sécrétion basale de glucose par le foie était réduite, mais sa sensibilité à l'insuline n'est pas modifiée par l'infection (Fig. 7a et Extended Data Fig. 10a). De plus, lors de la mise à jeun et une fois que les réserves en glycogène hépatique sont épuisées, la glycémie est maintenue à un plateau par la néoglucogenèse. L'infection a-t-elle un impact sur celle-ci ? Les souris ont été

soumises à un test de tolérance au pyruvate 3 jours après l'infection par de forte dose de LCMV et mCMV- Δ m157. Le taux de conversion du pyruvate en glucose n'a pas été modifié, montrant que l'infection n'avait pas d'effet sur la néoglucogenèse (Extended Data Fig. 10b). Une forte infection abaisse les concentrations de glucose sanguin principalement lors des premières heures suivant le jeûne (Fig. 7b).

Ainsi, la restriction de glucose est principalement médiée par une réduction de la glycogénolyse hépatique ainsi qu'une augmentation de l'absorption de glucose par les muscles.

4.1.3. Le diabète limite le contrôle viral

Au cours des précédentes expériences, les chercheurs ont donc démontré que l'hyperglycémie était néfaste pour la lutte contre les infections virales. Ceci mène à se pencher sur les maladies dont le contrôle de la glycémie reste un défi de chaque jour : le diabète. Ainsi, les diabétiques ont-ils une réponse immunitaire plus limitée face aux infections virales ?

Méthodes :

Pour cette expérience, les animaux ont reçu un régime HFD, High-Fat Diet, où 50% des calories provenaient des graisses animales, pendant 12 semaines. L'apparition du diabète a été déterminée en mesurant le taux de FPG par rapport aux animaux témoins. Les animaux ont ensuite été infectés par 2×10^7 IFU de LMCV et les titres viraux ont été vérifiés par qPCR.

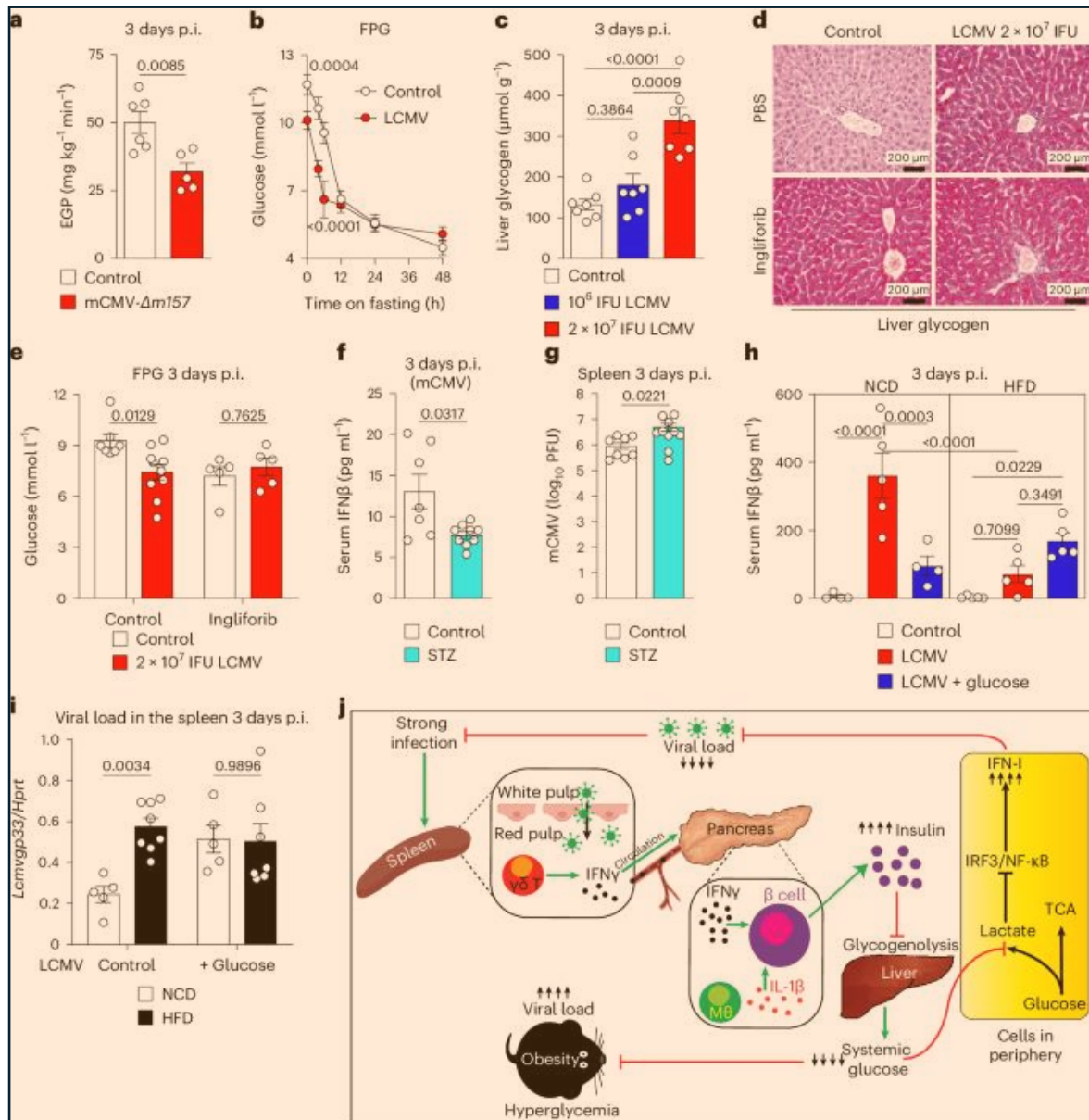
Résultats :

Afin de déterminer si la sensibilité aux infections était liée à l'état d'hyperglycémie provoquée par la maladie, les chercheurs ont mis en place 3 modèles. Tout d'abord, après élimination des cellules β pancréatiques chez un modèle de diabète de type 1 (T1D), une forte dose de LCMV a été administrée (Extended Data Fig. 10d). Chez les animaux hyperglycémiques, la concentration d'IFN β était réduite par rapport aux animaux témoins, avec des charges virales plus élevées dans les

Dans un second modèle, un régime riche en graisse a été distribué aux animaux, induisant un diabète de type 2 (DT2), impliquant une résistance à l'insuline ainsi que des animaux obèses après 12 semaines d'alimentation (Extended Data Fig. 10e,f). Les souris DT2 présentaient des niveaux systémiques d'IFN β réduits par rapport aux animaux témoins nourris à un régime normale, ainsi que des charges virales plus élevées dans les tissus (Fig. 7h,i). Lorsque, chez les souris témoins, de l'eau de boisson additionnée à du glucose a été administré, les valeurs de charges virales ont augmenté en parallèle de la diminution de la concentration en IFN β , alors

qu'aucun changement n'a été constaté chez les souris hyperglycémiques par rapport à la situation du second modèle (Fig. 7h,i).

Dès lors, la sensibilité au pathogène est donc exacerbée dans un contexte d'hyperglycémie, liant ainsi la maladie à la sensibilité aux infections.



4.2. Applications

4.2.1. Une autre pathologie impliquée : syndrome de Cushing

Les recherches récentes ont mis en évidence que les maladies induisant une hyperglycémie chronique ou une résistance à l'insuline augmentent la sensibilité aux infections. De nombreuses pathologies métaboliques sont aujourd'hui fréquentes dans notre société et leurs conséquences ont pu être observées au fil des années, notamment lors de la pandémie de COVID-19.

Cette problématique ne se limite pas à l'espèce humaine. Chez le cheval, une pathologie similaire se développe en raison d'une dysfonction de la *pars intermedia* de l'hypophyse, causée par une dégénérescence neuronale dopaminergique liée à l'âge²⁶. Cette affection est diagnostiquée grâce à un dosage de l'ACTH basal, dont l'augmentation résulte d'une perte d'inhibition de sa production, menant à une hypercortisolémie. Le cortisol stimule alors la production hépatique de glucose en augmentant la néoglucogenèse, contribuant ainsi à l'hyperglycémie observée chez les patients atteints. Par ailleurs, il induit une résistance à l'insuline au niveau des tissus périphériques, limitant l'absorption du glucose et exacerbant encore l'hyperglycémie.

L'étude rapporte plusieurs signes cliniques associés à cette maladie, notamment l'hirsutisme, la fonte musculaire et des infections récurrentes. Il est en effet fréquent d'observer des troubles dermatologiques, des bronchites, des conjonctivites ou encore des sinusites chez les chevaux atteints. Le traitement repose sur l'administration de pergolide, un agoniste dopaminergique, permettant de restaurer un rétrocontrôle négatif sur la production d'ACTH et ainsi de limiter l'hypercortisolémie²⁷.

Un cas clinique rencontré en décembre à la clinique vétérinaire équine de l'Université de Liège illustre bien cette problématique. Belina, une jument atteinte du syndrome de Cushing et non traitée, a été présentée en urgence pour une détresse respiratoire. Les analyses réalisées (écouvillons nasaux et lavage trachéal, suivis de cultures et de tests PCR) ont révélé une co-infection par EHV-5 (responsable de la fibrose pulmonaire équine) et par *Rhodococcus equi*, un pathogène généralement observé chez les poulains âgés de 1 à 6 mois. Malgré la mise en place d'un traitement antibiotique, une gestion environnementale adaptée et une oxygénothérapie, la jument n'a pas répondu aux soins et a dû être euthanasiée. L'hypothèse émise par les cliniciens est que la maladie de Cushing, non maîtrisée, a entraîné une immunodépression sévère, favorisant ainsi le développement et l'aggravation des infections.

L'importance du contrôle du syndrome de Cushing ne se limite pas à la médecine vétérinaire. Une étude s'intéressant au lien entre cette affection et la sévérité du COVID-19 chez l'humain a mis en évidence un pronostic plus sombre chez les patients atteints, par rapport à ceux sans pathologie préexistante. L'hypercortisolisme chronique affaiblit le système immunitaire, ce qui se

²⁶ J. L. Ireland et C. M. McGowan, « Epidemiology of pituitary pars intermedia dysfunction: A systematic literature review of clinical presentation, disease prevalence and risk factors », *The Veterinary Journal* 235 (1 mai 2018): 22-33, <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.03.002>.

²⁷ D. I. Rendle et al., « Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pergolide Mesylate after Oral Administration in Horses with Pituitary Pars Intermedia Dysfunction », *Domestic Animal Endocrinology* 68 (juillet 2019): 135-41, <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2019.01.008>.

traduit par une absence de fièvre malgré une infection active et par des atteintes respiratoires plus sévères. De plus, l'une des complications majeures du syndrome de Cushing étant le diabète, le taux de mortalité des patients diabétiques atteints du COVID-19 s'élève à 29,4 %, contre 16,8 % pour ceux ayant un bon contrôle glycémique.²⁸ Par ailleurs, l'obésité secondaire au syndrome de Cushing est associée à une admission accrue en urgence et à une augmentation du besoin de ventilation mécanique, avec un taux de mortalité atteignant 84,8 %, contre 18,9 % chez les patients non obèses.

En plus de ses effets sur le système immunitaire (diminution de l'activation du complément, lymphopénie, réduction de l'activité des monocytes et neutrophiles), le syndrome de Cushing favorise le développement de comorbidités telles que le diabète, l'hypertension et l'obésité, reconnues comme des facteurs de risque aggravant l'évolution du COVID-19. De manière plus directe, le SARS-CoV-2 interagit avec les récepteurs ACE2 présents dans le pancréas endocrine et le tissu adipeux. Cette interaction provoque des dommages aux cellules pancréatiques, exacerbant l'hyperglycémie, et induit une tempête cytokinique via les adipocytes, menant à un état pro-inflammatoire chronique et à un risque accru de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).²⁹

En outre, l'excès de cortisol active les récepteurs aux minéralocorticoïdes, favorisant le SDRA et les troubles de la coagulation. Parallèlement, l'augmentation de la sécrétion d'androgènes due à l'excès d'ACTH stimule l'expression de la protéase transmembranaire sérine 2 (TMPRSS2) dans l'épithélium bronchique, amplifiant la virulence et la dissémination du virus.³⁰

Ainsi, plusieurs mécanismes entrent en jeu dans la diminution de l'efficacité de la réponse antivirale, notamment l'hyperglycémie et d'autres perturbations métaboliques liées au syndrome de Cushing. Une prise en charge rigoureuse de cette maladie est donc essentielle pour limiter les facteurs de risque associés à une évolution défavorable des infections, notamment par le SARS-CoV-2, comme l'illustre le cas clinique présenté.

²⁸ Aileen H. Lee et Vishwa Deep Dixit, « Dietary Regulation of Immunity », *Immunity* 53, n° 3 (15 septembre 2020): 510-23, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.08.013>.

²⁹ Amina Attia et Jérôme Bertherat, « Cushing's Syndrome and COVID-19 », *Pituitary* 27, n° 6 (1 décembre 2024): 945-54, <https://doi.org/10.1007/s11102-024-01466-0>.

³⁰ Mary F. Dallman et al., « Chronic Stress and Obesity: A New View of "Comfort Food" », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100, n° 20 (30 septembre 2003): 11696-701, <https://doi.org/10.1073/pnas.1934666100>.

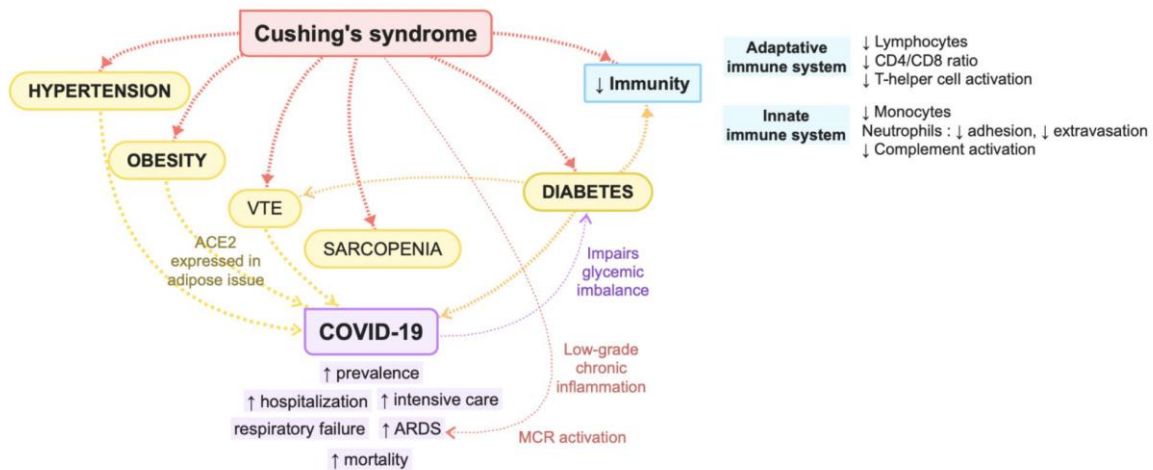


Figure 7 : Physiopathogénie du syndrome de Cushing. Le syndrome de Cushing engendre (flèches rouges) de l'hypertension, obésité, VTE, sarcopénie et diabète (encadrés jaunes), ainsi que l'activation du MRC et de l'inflammation chronique. Cela a pour conséquences une diminution de l'immunité (encadré bleu) ainsi qu'une augmentation de la prévalence de COVID-19, de l'hospitalisation, de l'ICU, des problèmes respiratoires, de l'ARDS et de la mortalité (encadré violet). ACE2 : angiotension-converting enzyme 2, ARDS : syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), MCR : récepteurs aux minéralocorticoïdes, VTE : veinous thromboembolic envents.

4.2.2. Contrôle de l'immunité par l'intermédiaire des voies métaboliques en lien avec l'alimentation

Après avoir démontré les mécanismes menant à une sensibilité accrue à l'infection chez les patients diabétiques, l'amélioration de la prise en charge peut permettre un meilleur contrôle de la maladie, et ainsi limiter les conséquences sur le système immunitaire. Cela passe en outre par la gestion de la glycémie, qui se contrôle principalement par l'alimentation et le métabolisme énergétique.

Les réponses immunitaires impliquent un coût énergétique considérable. L'état nutritionnel d'un individu influence donc directement l'efficacité de sa réponse immunitaire. Pour garantir un équilibre entre la limitation de la disponibilité des nutriments aux pathogènes et l'apport suffisant pour un fonctionnement optimal du système immunitaire, il est essentiel de comprendre les mécanismes métaboliques impliqués.

4.2.2.1. Le rôle des nutriments dans l'immunité³¹

³¹ Lee et Dixit, « Dietary Regulation of Immunity ».

Glucides :

Les glucides constituent la principale source d'énergie de l'organisme, rendant leur contrôle crucial pour un fonctionnement optimal du métabolisme. Une fois activées, les cellules immunitaires, comme les macrophages et les lymphocytes T, utilisent préférentiellement la glycolyse plutôt que la phosphorylation oxydative pour répondre à l'augmentation de leurs besoins énergétiques. Ce choix métabolique permet une production rapide d'ATP et de précurseurs biosynthétiques nécessaires à la prolifération et à la fonction des cellules immunitaires, tout en augmentant la production de lactate, un marqueur d'une activation immunitaire élevée. Les lymphocytes T effecteurs CD4⁺ et CD8⁺ passent ainsi à 80% d'utilisation de la glycolyse après stimulation par l'IL-2.

Cependant, favoriser la phosphorylation oxydative permet une immunité plus durable et adaptative. Les cellules T mémoire ont ainsi montré une activité oxydative 1,7 fois plus élevée que les cellules T naïves. En stimulant des enzymes clés comme la citrate synthase, il serait possible de limiter l'utilisation excessive de la glycolyse et d'améliorer la longévité de la réponse immunitaire. Par ailleurs, la voie des pentoses phosphates joue un rôle essentiel en générant du NADPH, qui soutient la production d'espèces réactives de l'oxygène essentielles à l'élimination des pathogènes, ainsi que des riboses-5-phosphates, indispensables à la synthèse des nucléotides et donc à la prolifération des cellules immunitaires. L'hyperglycémie réduit cependant l'activité des neutrophiles et altère la réponse des lymphocytes, augmentant ainsi la sensibilité aux infections.

Lipides :

Les lipides ne sont pas uniquement des réserves énergétiques, mais aussi des molécules de signalisation clés pour le système immunitaire. Les acides gras polyinsaturés, notamment les oméga-3 et les oméga-6, sont les précurseurs des eicosanoïdes, qui modulent l'inflammation. Les prostaglandines et leucotriènes dérivés des oméga-6 ont des effets pro-inflammatoires, tandis que ceux dérivés des oméga-3 sont moins inflammatoires et possèdent même des propriétés anti-inflammatoires. Un régime riche en oméga-3 a ainsi démontré une réduction de 30% de la production d'IL-1 β , favorisant une meilleure résolution de l'inflammation et une activation renforcée de l'IFN- γ . Par ailleurs, chez les souris déficientes en oméga-3, on observe une augmentation de 60% du recrutement des neutrophiles, suggérant une inflammation chronique.

Les lipides sont également nécessaires au bon fonctionnement des macrophages, mais leur accumulation excessive peut influencer leur polarisation. Les macrophages M1, pro-inflammatoires, voient leur activation par le LPS entraîner une augmentation de 200% de la

glycolyse. Les macrophages M2, anti-inflammatoires, favorisent quant à eux la β -oxydation des acides gras. Certaines enzymes comme l'acétyl-CoA carboxylase et la carnitine palmitoyltransférase 1 jouent un rôle central en activant la synthèse des acides gras et en permettant l'entrée des acides gras dans les mitochondries pour leur oxydation. Favoriser ces voies métaboliques pourrait permettre de mieux réguler la réponse inflammatoire.

Acides aminés :

Les acides aminés sont également essentiels au fonctionnement du système immunitaire. La glutamine est une source d'énergie pour les lymphocytes et macrophages, soutenant leur prolifération. L'arginine est un précurseur de l'oxyde nitrique, molécule antimicrobienne produite par les macrophages. Une carence en protéines entraîne une réduction de la production d'anticorps et une altération de l'activité des cellules T. L'ensemble de ces mécanismes met en lumière le rôle essentiel du métabolisme dans la régulation de l'immunité et souligne l'importance d'une prise en charge nutritionnelle adaptée afin d'optimiser la réponse immunitaire et limiter les complications associées aux dérèglements métaboliques.

Dès lors, des composés-clés, dont certains déjà abordés précédemment, permettent de réguler ces voies métaboliques afin d'obtenir une réponse immunitaire appropriée. La composante inflammatoire est essentielle pour permettre à l'organisme de combattre l'infection, impliquant la glycolyse aérobie. Cependant, celle-ci doit rester sous contrôle afin d'aboutir à une réponse immunitaire prolongée en favorisant OXPHOS et la β -oxydation.

Application à l'infection par le SARS-CoV-2 :

L'étude s'intéresse à l'application de ces concepts aux patients infectés par le SARS-CoV-2.³² Comme précédemment décrit, les formes sévères de la maladie sont souvent associées à un dysfonctionnement métabolique. Ces patients présentent fréquemment une hyper-inflammation et un orage cytokinique, une résistance à l'insuline et une altération de la régulation glycémique, une perturbation de l'oxydation des lipides et des protéines, ainsi qu'une immunosuppression liée à des carences en nutriments essentiels, notamment en vitamines et acides aminés. Chez les patients diabétiques, les cellules immunitaires hyper-glycolytiques sont moins efficaces pour répondre à l'infection. De plus, l'hyperglycémie favorise la glycation des protéines immunitaires, altérant leur fonction et exacerbant le stress oxydatif.

L'orage cytokinique observé chez ces patients est amplifié par une augmentation significative des niveaux d'IL-6 et de TNF- α , avec des patients en phase sévère présentant une hausse de 500 %

³² Navid Shomali et al., « Harmful Effects of High Amounts of Glucose on the Immune System: An Updated Review », *Biotechnology and Applied Biochemistry* 68, n° 2 (2021): 404-10, <https://doi.org/10.1002/bab.1938>.

des taux d'IL-6. Cette hyperactivation des cellules immunitaires et la réponse inflammatoire excessive sont liées à une glycolyse excessive dans les macrophages activés, avec une activation de la glycolyse 2,5 fois plus élevée chez les macrophages M1 COVID+ comparés aux macrophages non infectés. Parallèlement, une déficience en oméga-3 réduit la présence de molécules anti-inflammatoires, tandis qu'une hyperactivation de la voie mTOR amplifie encore la réponse inflammatoire. En outre, une baisse de l'AMPK entraîne une diminution des capacités anti-inflammatoires et une réduction de l'autophagie antivirale.³³

Les micronutriments jouent également un rôle clé dans la lutte contre le SARS-CoV-2. La vitamine D module la réponse immunitaire en activant les macrophages M2, et il a été démontré qu'une supplémentation réduit le risque d'hospitalisation de 30 %. La vitamine C, reconnue pour ses propriétés antioxydantes, diminue le stress oxydatif et améliore l'efficacité des neutrophiles, réduisant la durée des symptômes de 17 % en moyenne. Enfin, le zinc, en bloquant la réplication virale et en augmentant la réponse antivirale des cellules NK, diminue le risque d'hospitalisation de 2,3 fois chez les patients carencés.

Ainsi, plusieurs stratégies peuvent être mises en avant pour améliorer la réponse antivirale et limiter la gravité de l'infection. Le contrôle de la glycémie semble être une priorité pour prévenir les complications les plus sévères. De plus, une consommation excessive d'acides gras saturés favorise l'inflammation, tandis que les oméga-3 et les polyphénols ont un effet protecteur. Il a également été démontré que les micronutriments n'étaient pas à négliger et jouent un rôle clé dans la réponse antivirale. Enfin, la modulation des voies métaboliques, notamment celles impliquant mTOR, la glycolyse et OXPHOS, pourrait constituer une cible thérapeutique pertinente contre l'hyper-inflammation.

4.2.2.2. Régulation du métabolisme à travers l'alimentation

L'alimentation est un levier essentiel pour optimiser le contrôle de la glycémie. Mieux la comprendre et la maîtriser permet d'en exploiter pleinement les bienfaits.

4.2.2.2.1. Le rôle du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal va jouer un rôle essentiel pour la régulation de la glycémie et la sensibilité à l'insuline. Il représente donc un acteur important, qui doit aller de pair avec les traitements des différentes maladies métaboliques impactant ces 2 points.

³³ Nicole G. Barra et al., « Micronutrients Impact the Gut Microbiota and Blood Glucose », *Journal of Endocrinology* 250, n° 2 (1 août 2021): R1-21, <https://doi.org/10.1530/JOE-21-0081>.

En effet, les bactéries intestinales, telles que *Akkermansia muciniphila* et certaines espèces de *Lactobacillus*, vont favoriser la libération d'hormones incrétines, notamment le GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et le GIP (gastric inhibitory polypeptide), jouant un rôle crucial dans l'homéostasie glycémique. Le GLP-1 va stimuler la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques en réponse à une élévation de la glycémie. Il va également ralentir la vidange gastrique, limitant les pics postprandiaux de glucose.

De plus, lors de la fermentation des fibres alimentaires par les bactéries intestinales, des acides gras à chaîne courte (AGCC), comme le butyrate, l'acétate et le propionate, vont être produits. Ceux-ci vont activer les récepteurs GPR41 et GPR43, améliorant la sensibilité à l'insuline. Il va y avoir une stimulation de la néoglucogenèse intestinale, qui va améliorer le métabolisme du glucose. Ils vont aussi permettre de renforcer l'intégrité de la barrière intestinale et ainsi diminuer le passage des lipopolysaccharides (LPS) pro-inflammatoires dans la circulation sanguine. Leur concentration plasmatique chez les patients diabétiques et obèses est 2 à 3 fois plus élevée que chez les patients sains. Cela implique une activation des récepteurs TLR4 sur les macrophages par les LPS, favorisant une inflammation chronique et une insulino-résistance. Les bactéries impliquées sont *Faecalibacterium prausnitzii* et *Roseburia spp.*, produisant majoritairement du butyrate, ce qui réduit l'inflammation intestinale et améliore la signalisation insulinaire. *Bacteroides* et *Prevotella* produisent principalement du propionate, qui stimule la sécrétion de GLP-1. Il a été montré que les patients diabétiques de type 2 ont une réduction significative des bactéries produisant du butyrate. L'amélioration du contrôle glycémique a été associée à un apport accru en fibres prébiotiques chez ces patients, favorisant la production d'AGCC.

Le pool d'acides biliaires est également influencé par le microbiote intestinal, via l'activation du récepteur FXR, réduisant la production hépatique de glucose, et l'activation du récepteur TGR5, augmentant la sécrétion de GLP-1 et améliorant la sensibilité à l'insuline. *Clostridium* et *Bacteroides* vont moduler la transformation des acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires, impactant l'activation de ces deux récepteurs. Dans un microbiote sain, ces deux bactéries ont un impact bénéfique. Cependant, un excès d'acides biliaires secondaires lors de dysbiose par exemple, désensibilisent les récepteurs ou encore induire une inflammation chronique, contribuant à l'insulino-résistance.

Le microbiote joue un rôle dans la thermogénèse, en induisant le brunissement du tissu adipeux blanc, notamment par *Bifidobacterium*. Ce mécanisme va favoriser la dépense énergétique et améliorer la sensibilité à l'insuline.

Différentes stratégies vont permettre de moduler le microbiote intestinal pour améliorer le contrôle glycémique. Cela implique un apport en prébiotiques, soit alimentation riche en fibres, incluant les fruits, légumes, légumineuses et céréales complètes, recommandée pour soutenir le microbiote intestinal et en tirer tous les bénéfices. De plus, les probiotiques, comme *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, ont montré des effets positifs sur la régulation glycémique en augmentant la production d'incrétines et réduisant l'inflammation intestinale. L'apport peut passer par la consommation d'aliments fermentés, comme le kéfir, qui est naturellement riche en probiotiques. Des études ont également testé la transplantation de microbiote fécal issu d'un donneur sain chez les patients diabétiques, qui a rapporté une amélioration de la sensibilité à l'insuline et a modifié favorablement la composition bactérienne intestinale.³⁴

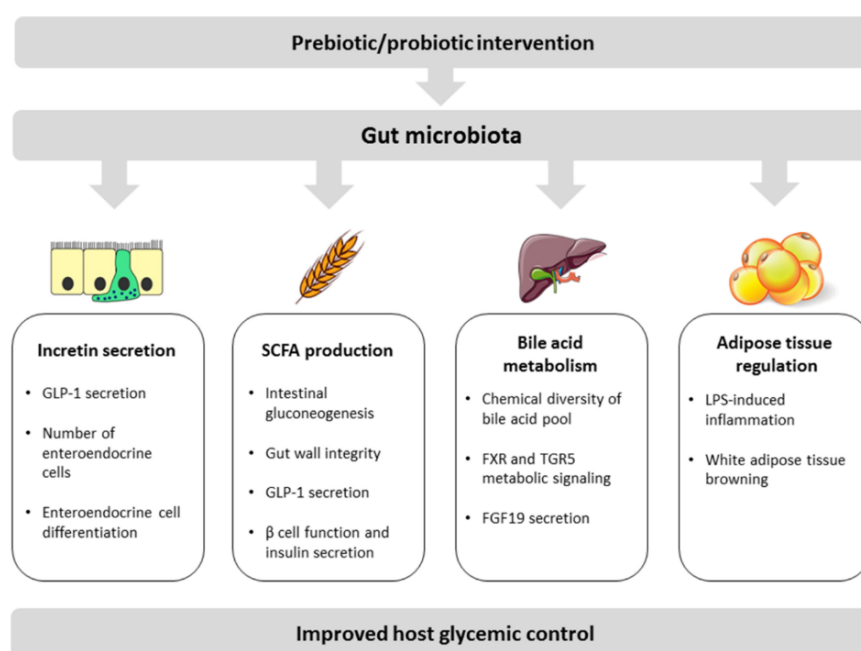


Figure 8 : Vue schématique des mécanismes clés reliant le microbiote intestinal à la régulation glycémique de l'hôte. Les prébiotiques et probiotiques induisent des modifications au niveau du microbiote intestinale, engendrant une sécrétion d'incrétine, une production de SCFAs, une modification du métabolisme des acides biliaires et une régulation du tissu adipocytaire

De plus, Zhang et al suggèrent que la supplémentation en vitamine K2 améliorerait l'homéostasie glycémique et la sensibilité à l'insuline dans le diabète de type 2 par l'amélioration du microbiome intestinal. Après 6 mois de supplémentation, des modifications au niveau du microbiote intestinale, avec une augmentation des bactéries productrices d'acides gras à chaîne courte et d'acides biliaires secondaires, ont été constaté. Des récepteurs

³⁴ Céline Gérard et Hubert Vidal, « Impact of Gut Microbiota on Host Glycemic Control », *Frontiers in Endocrinology* 10 (2019): 29, <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00029>.

spécifiques, tels que FRX et TGR5, activés par l'acide lithocholique et l'acide taurodésoxycholique, influencent le métabolisme du glucose et la réponse immunitaire, comme décrit précédemment. Il a également été observé une augmentation de l'expression du récepteur à la vitamine D (Vdr) dans l'intestin de 20%, associée à une réduction des cytokines inflammatoires IL-6 et TNF- α . Ainsi, les résultats de l'étude montrent une diminution de la glycémie à jeun de 13,4%, et une diminution de l'insuline plasmatique de 28,3%.³⁵

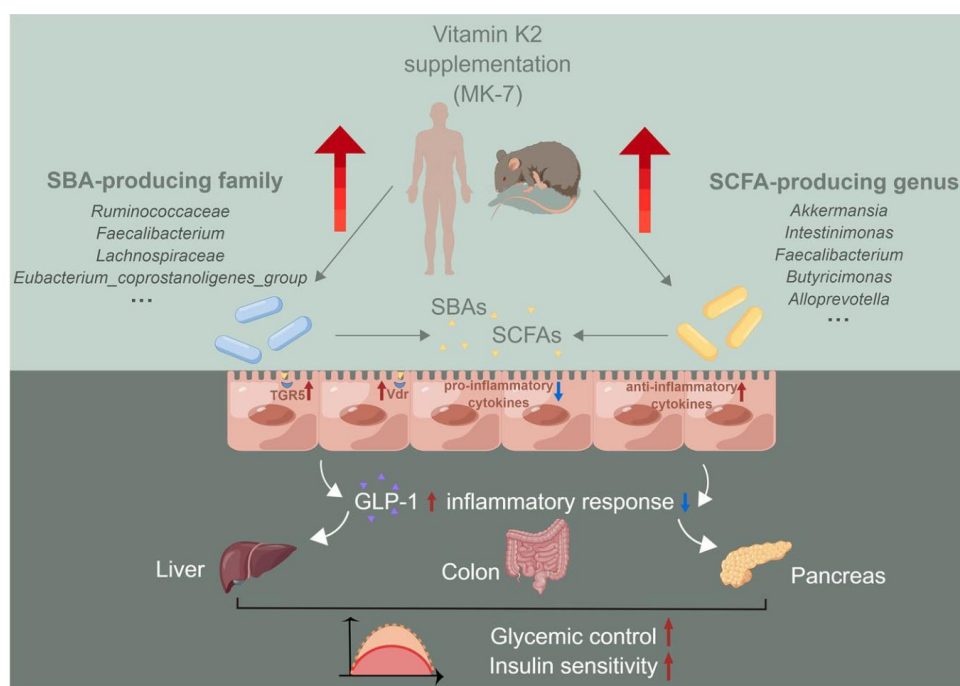


Figure 9 : Résumé des principales conclusions sur la façon dont la vitamine K2 (MK-7) améliore le contrôle de la glycémie et la sensibilité à l'insuline chez les diabétiques par l'intermédiaire du microbiote intestinal et des co-métabolites. La vitamine K2 va permettre une augmentation de la production d'acides biliaires et d'AGCC par l'intermédiaire du microbiote intestinale au niveau du côlon. Cela va activer les récepteurs TGR5, Vdr, diminuer les cytokines pro-inflammatoires et augmenter les cytokines anti-inflammatoires. Le récepteur GLP-1 va donc être plus exprimé au niveau du foie, et la réponse inflammatoire va diminuer, permettant une meilleure sensibilité à l'insuline et un meilleur contrôle de la glycémie.

D'autres micronutriments, comme le magnésium, le fer ou encore le zinc, ont également leur rôle à jouer dans l'homéostasie du glucose et le bon fonctionnement du système immunitaire³⁶. Une supplémentation en vitamine K2 pourrait donc aider à maintenir une glycémie stable, permettant une meilleure gestion du diabète et un système immunitaire plus efficace. Cela peut être associé à un régime riche en fibres, en probiotiques et en aliments fermentés, tout en

³⁵ Yuntao Zhang et al., « Vitamin K2 Supplementation Improves Impaired Glycemic Homeostasis and Insulin Sensitivity for Type 2 Diabetes through Gut Microbiome and Fecal Metabolites », *BMC Medicine* 21, n° 1 (5 mai 2023): 174, <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02880-0>.

³⁶ Barra et al., « Micronutrients Impact the Gut Microbiota and Blood Glucose ».

maintenant un apport suffisant en micronutriments et en vitamines dans l'organisme, ces derniers étant souvent en déficit.

4.2.2.2.2. Impact de la chrononutrition

Après s'être intéressé aux bénéfices du microbiote intestinale, des études se sont penchées sur l'influence du rythme circadien sur la sensibilité à l'insuline, la production hépatique de glucose et l'absorption de celui-ci. Il peut se représenter par un rythme biologique régulé une horloge interne située dans l'hypothalamus au niveau du noyau suprachiasmatique ³⁷, et contrôle diverses fonctions physiologiques telles que le métabolisme, la température corporelle, l'activité hormonale et les comportements alimentaires. Dès lors, les fluctuations métaboliques au cours de la journée ont-elles une influence sur la régulation de la glycémie ?

Tout d'abord, une variation de la sensibilité à l'insuline au cours de la journée a été constaté. Le matin, l'activation de la voie PI3K/Akt, qui favorise l'absorption de glucose et inhibe la production hépatique de glucose, induit une sensibilité à l'insuline maximale. De plus, la translocation de GLUT4, un transporteur de glucose, vers la membrane des muscles et du tissu adipeux, va être favorisée par l'insuline, facilitant l'absorption du glucose. Le soir et la nuit, l'activation de FOXO1 entraîne une absorption plus faible de glucose et une augmentation de la néoglucogenèse hépatique, conduisant à une diminution de la sensibilité à l'insuline. Additionné à cela, la diminution de la translocation de GLUT4 entraîne une hyperglycémie postprandiale si un repas riche en glucide est consommé tardivement ³⁸. Cela contribue à une résistance à l'insuline et des déséquilibres métaboliques.

Le métabolisme des lipides est également influencé par le rythme circadien. Le matin, la lipogenèse est stimulée par l'activation de l'Acétyl-CoA Carboxylase (ACC), tandis que le soir, la β -oxydation augmente, favorisant l'utilisation des lipides comme source d'énergie. Consommé un repas riche en glucides le soir va favoriser la lipogenèse, entraînant une accumulation de lipides et par conséquent, une résistance à l'insuline.

De plus, le cortisol est une hormone clé dans le métabolisme énergétique, et dont l'influence environnementale sur sa production est trop souvent négligée. Un repas tardif, le manque de

³⁷ R. Y. Moore et V. B. Eichler, « Loss of a Circadian Adrenal Corticosterone Rhythm Following Suprachiasmatic Lesions in the Rat », *Brain Research* 42, n° 1 (13 juillet 1972): 201-6, [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(72\)90054-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(72)90054-6).

³⁸ Sanjin Zvonicec et al., « Characterization of Peripheral Circadian Clocks in Adipose Tissues », *Diabetes* 55, n° 4 (avril 2006): 962-70, <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.04.06.db05-0873>.

sommeil mais également le stress chronique, vont maintenir des taux élevés de cortisol, favorisant une hyperglycémie et donc une résistance à l'insuline ³⁹.

Ainsi, la consommation d'un repas riche en glucides le matin va permettre de réduire la glycémie postprandiale en inhibant la néoglucogenèse hépatique. De plus, un apport protéique matinal va améliorer la sensibilité à l'insuline en venant stimuler GLUT4 et la voie PI3K/Akt. Il a été montré qu'un alignement des repas avec le rythme circadien peut réduire la glycémie à jeun de 10-20%.

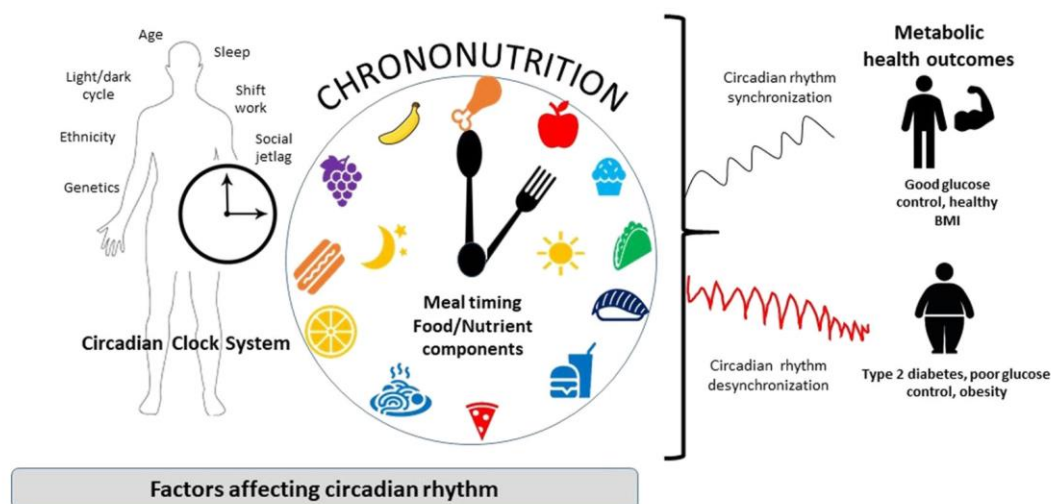


Figure 10 : Représentation schématique des facteurs affectant le système de l'horloge circadienne. Le moment des repas et les composants alimentaires (chrononutrition) jouent un rôle important dans la régulation de l'horloge circadienne, afin d'améliorer la santé métabolique (lors de synchronisation de son rythme) et de réduire le risque de diabète de type 2 (augmenté lors de désynchronisation du rythme circadien). ⁴⁰

Chaque espèce possède un rythme circadien, en fonction de leur mode de vie et environnement. Les animaux diurnes, comme le cheval, le chien, etc, actifs durant la journée, sont inversés par rapport aux animaux nocturnes, représentés par les rongeurs, le chat ou encore la chauve-souris. Les animaux crépusculaires comme les cervidés ou les lapins, sont eux actifs à l'aube et au crépuscule pour éviter les prédateurs et optimiser l'accès aux ressources alimentaires ⁴¹. Ainsi, les animaux peuvent également être soumis à des dérèglements circadiens, par les changements d'horaires de repas, le stress ou encore l'exposition excessive à la lumière artificielle. Cela peut entraîner une altération de la régulation glycémique et une résistance à l'insuline, notamment chez les chevaux prédisposés au syndrome métabolique équin, une prise de poids et un

³⁹ Dallman et al., « Chronic Stress and Obesity ».

⁴⁰ Christiani Jeyakumar Henry, Bhupinder Kaur, et Rina Yu Chin Quek, « Chrononutrition in the Management of Diabetes », *Nutrition & Diabetes* 10, n° 1 (19 février 2020): 6, <https://doi.org/10.1038/s41387-020-0109-6>.

⁴¹ Moore et Eichler, « Loss of a Circadian Adrenal Corticosterone Rhythm Following Suprachiasmatic Lesions in the Rat ».

déséquilibre hormonal ⁴², affectant la fertilité ainsi que la fonction thyroïdienne, et des troubles digestifs liés à la désynchronisation de la flore intestinale et des sécrétions enzymatiques.

4.2.3. Modifications épigénétiques régies par notre alimentation

L'alimentation représente un acteur central dans la fonction immunitaire, notamment celle des lymphocytes T. En effet, la fermentation des fibres alimentaires permet la production d'AGCC. Ces derniers sont convertis en acétyl-CoA, une molécule essentielle à l'acétylation des histones et à l'activation des gènes des lymphocytes T. Ils inhibent également les HDACs, favorisant l'ouverture de la chromatine et, par conséquent, augmentant la transcription des gènes immunitaires. Cela améliore l'activation des cellules T mémoire CD8⁺ et potentialise leur fonction cytotoxique contre les tumeurs et infections. Les AGCC réduisent également l'expression de NF-κB, ce qui diminue la production de cytokines pro-inflammatoires en cas d'inflammation non contrôlée. La supplémentation en probiotiques et prébiotiques favorise donc la production de ces AGCC. De plus, ces cellules augmentent leur métabolisme glycolytique via l'activation de c-Myc et de la voie mTOR. Ces modifications permettent la production d'α-cétoglutarate, responsable de la déméthylation de l'ADN via les enzymes TET, maintenant un état transcriptionnel actif des gènes pro-inflammatoires et favorisant ainsi la prolifération et la survie des cellules T effectrices. En plus d'être bénéfiques pour les cellules T, les AGCC induisent des modifications au niveau des cellules de l'immunité innée par des mécanismes similaires. Les modifications épigénétiques, telles que l'acétylation des histones et la reprogrammation métabolique en réponse à l'exposition aux composants microbiens, entraînent une augmentation de la glycolyse et de la glutaminolyse dans les cellules myéloïdes. Ceci permet, lors d'une réexposition, d'obtenir une réponse immunitaire innée plus rapide et efficace, appelée « trained immunity ». ⁴³

Le métabolisme des acides aminés joue un rôle clé dans l'immunité, notamment via le tryptophane, qui est dégradé en kynurénine par IDO1. La kynurénine réprime la prolifération des cellules T effectrices et favorise l'expansion des cellules T régulatrices (Treg), entraînant une tolérance immunitaire via la méthylation de FOXP3, un gène clé des Treg. Cela se traduit par une immunosuppression accrue, bénéfique pour prévenir l'auto-immunité, mais délétère en cas de cancer. Un inhibiteur d'IDO1 peut limiter cette immunosuppression excessive. Une meilleure

⁴² Deanna M. Arble et al., « Circadian Timing of Food Intake Contributes to Weight Gain », *Obesity* (Silver Spring, Md.) 17, no 11 (novembre 2009): 2100-2102, <https://doi.org/10.1038/oby.2009.264>.

⁴³ Shikha Negi et al., « Potential Role of Gut Microbiota in Induction and Regulation of Innate Immune Memory », *Frontiers in Immunology* 10 (2019): 2441, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02441>.

connaissance de ces mécanismes permet donc d'ajuster les apports en fonction des pathologies.

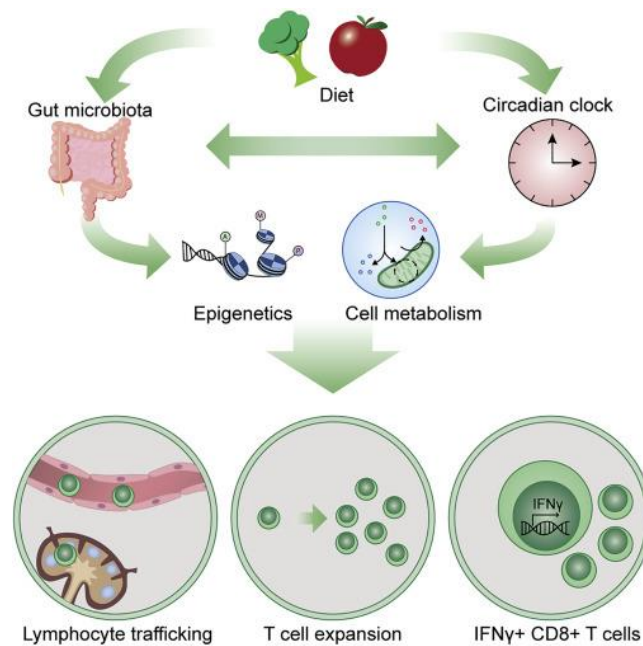


Figure 11 : Le microbiote intestinal et l'horloge circadienne se recoupent, et tous deux sont connus pour réguler le métabolisme et l'épigénétique des cellules hôtes, ce qui facilite probablement leur régulation du trafic des lymphocytes, de l'expansion des cellules T et de l'infiltration des cellules T IFN γ +CD8+ dans les tumeurs. L'horloge circadienne est régulée par des signaux externes tels que la lumière du jour et l'alimentation, mais elle est également influencée par la composition du microbiote intestinal. La composition du microbiote intestinal et la production de molécules dérivées du microbiote dépendent de l'apport alimentaire et oscillent également de manière diurne. Les composants moléculaires de l'horloge circadienne intrinsèque ont une activité HAT et modulent l'épigénétique cellulaire ainsi que le trafic des lymphocytes, l'expansion des cellules T et la signalisation TCR. Le microbiote intestinal produit des métabolites qui régulent directement le métabolisme et l'épigénétique des cellules hôtes, entraînant une augmentation de la transcription des gènes associés à la signalisation du TCR et à la migration des lymphocytes. Le microbiote intestinal peut en outre améliorer la réponse à la thérapie immunitaire en augmentant les cellules T associées à la tumeur IFN γ +CD8+.

L'horloge circadienne influence également les modifications épigénétiques. Elle est régulée par un réseau de gènes horlogers, dont BMAL1 (Brain and Muscle ARNT-Like 1) et CLOCK, qui contrôlent l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme et l'immunité, ainsi que PER (Period) et CRY (Cryptochrome), qui inhibent l'activité de BMAL1/CLOCK, créant ainsi un cycle auto-entretenu de 24 heures. En période active, une augmentation de l'expansion des cellules T CD8+ mémoire est observée, ainsi qu'une réponse accrue à l'activation du récepteur T (TCR). En période de repos, on note une réduction du trafic des cellules T et de leur réponse aux infections.

En effet, CLOCK favorise l'acétylation des histones H3K9ac et H3K27ac grâce à son activité d'histone acétyltransférase (HAT). Cette activité, rythmique, contrôle l'accessibilité transcriptionnelle, ce qui a pour conséquence de rendre les cellules T plus réactives aux infections et aux vaccins durant la journée. BMAL1, quant à lui, régule l'activité des enzymes TET. En période active, il induit une déméthylation active des gènes pro-inflammatoires, tandis qu'en période de repos, une augmentation de la méthylation réduit l'expression des cytokines.

Comme décrit précédemment, le microbiote intestinal suit également ce cycle circadien, influençant la disponibilité en métabolites immunorégulateurs (AGCC, tryptophane, NAD⁺). La connaissance de ces régulations circadiennes permet d'améliorer l'efficacité des thérapies immunitaires ainsi que celle des vaccins. En effet, vacciner le matin permettrait une meilleure expansion des cellules T CD8⁺ mémoire. De plus, les thérapies ciblant mTOR semblent plus efficaces lorsqu'elles sont administrées en période de forte activation métabolique, soit en période active.^{44,45}

5. Conclusion

Il a été démontré que les personnes diabétiques sont particulièrement sensibles aux infections virales, mais les mécanismes impliqués restaient jusqu'ici mal compris. Les chercheurs ont donc montré qu'une infection virale systémique forte, mais non létale, peut entraîner une restriction marquée de la disponibilité du glucose dans le sang. Ce phénomène, s'installant progressivement pour atteindre son maximum après trois jours, est le fruit d'une série d'événements immunologiques. La rupture de la barrière endothéliale splénique active les cellules T $\gamma\delta$ résidentes, induisant une libération d'IFN γ . En synergie avec l'IL-1 β produite dans les îlots de Langerhans, ces cytokines stimulent la sécrétion d'insuline et inhibent la glycogénolyse hépatique. Cette réduction de la concentration sanguine de glucose diminue la production de lactate, mettant fin à son rôle dans l'inhibition sur la production d'IFN-I et augmentant la réactivité antivirale de l'organisme.

Toutefois, dans les modèles de diabète étudiés, cette restriction du glucose est altérée, se traduisant par une diminution de la production d'IFN-I et une augmentation de la charge virale, mettant en lumière le dérèglement immuno-métabolique chez les patients diabétiques. Ces

⁴⁴ Sofie Hedlund Møller et al., « Metabolic Programs Tailor T Cell Immunity in Viral Infection, Cancer, and Aging », *Cell Metabolism* 34, n° 3 (1 mars 2022): 378-95, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.02.003>.

⁴⁵ Samskrathi Aravinda Sharma, Sarah Olanrewaju Oladejo, et Zheng Kuang, « Chemical Interplay between Gut Microbiota and Epigenetics: Implications in Circadian Biology », *Cell Chemical Biology* 32, n° 1 (16 janvier 2025): 61-82, <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2024.04.016>.

travaux révèlent la subtilité de l'adaptation métabolique médiée par le système immunitaire pour limiter la réplication virale, qui devient défaillant dans le contexte des maladies métaboliques.

Les auteurs démontrent également l'équilibre fragile entre homéostasie et métabolisme de maladie, où la restriction du glucose représente une réponse risquée mais contrôlée aux infections graves. Ce mécanisme se base sur des signaux immunitaires doubles (IFN γ et IL-1 β) et ne se déclenche qu'en cas de menace significative, afin de garantir une protection efficace tout en minimisant les risques d'hypoglycémie qui restent rares, même lors d'infections sévères.

Cependant, l'étude a révélé des limites. La restriction du glucose induite par l'infection a été majoritairement démontrée lors d'infections virales systémiques. Bien que les résultats soient cohérents entre des infections à ADN (mCMV) et à ARN (LCMV), l'efficacité du mécanisme reste à confirmer pour d'autres infections, en particulier locales. Les auteurs ont tout de même observé une restriction du glucose dans des infections respiratoires locales par l'IAV, probablement liée à la propagation virale systémique ou à l'action des cellules T $\gamma\delta$ résidentes dans les poumons.

Enfin, ces résultats offrent une explication claire de la vulnérabilité accrue des patients diabétiques, caractérisés par une hyperglycémie chronique, aux infections virales graves. La pandémie de SARS-CoV-2 a illustré cette fragilité, où un contrôle glycémique insuffisant était associé à des formes sévères de la maladie. Ces observations soulignent l'importance d'un contrôle métabolique adéquat non seulement pour limiter les complications métaboliques, mais également pour renforcer la capacité de l'organisme à répondre efficacement aux infections.

Bibliographie

- Arble, D.M., Bass, J., Laposky, A.D., Vitaterna, M.H., Turek, F.W., 2009. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity (Silver Spring)* 17, 2100–2102. doi:[10.1038/oby.2009.264](https://doi.org/10.1038/oby.2009.264)
- Attia, A., Bertherat, J., 2024. Cushing’s syndrome and COVID-19. *Pituitary* 27, 945–954. doi:[10.1007/s11102-024-01466-0](https://doi.org/10.1007/s11102-024-01466-0)
- Barra, N.G., Anhê, F.F., Cavallari, J.F., Singh, A.M., Chan, D.Y., Schertzer, J.D., 2021. Micronutrients impact the gut microbiota and blood glucose. *Journal of Endocrinology* 250, R1–R21. doi:[10.1530/JOE-21-0081](https://doi.org/10.1530/JOE-21-0081)
- Bartrons, R., Simon-Molas, H., Rodríguez-García, A., Castaño, E., Navarro-Sabaté, À., Manzano, A., Martinez-Outschoorn, U.E., 2018. Fructose 2,6-Bisphosphate in Cancer Cell Metabolism. *Front Oncol* 8, 331. doi:[10.3389/fonc.2018.00331](https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00331)
- Beaupere, C., Liboz, A., Fève, B., Blondeau, B., Guillemain, G., 2021. Molecular Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance. *Int J Mol Sci* 22, 623. doi:[10.3390/ijms22020623](https://doi.org/10.3390/ijms22020623)
- Bojesen, A.B., Lund, A., Mortensen, F.V., Kirkegård, J., 2021. Splenectomy and risk of COVID-19 infection, hospitalisation, and death. *Infect Dis (Lond)* 53, 678–683. doi:[10.1080/23744235.2021.1921257](https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1921257)
- Bose, S., Zhang, C., Le, A., 2021. Glucose Metabolism in Cancer: The Warburg Effect and Beyond. *Adv Exp Med Biol* 1311, 3–15. doi:[10.1007/978-3-030-65768-0_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-65768-0_1)
- Carlos, A.R., Weis, S., Soares, M.P., 2018. Cross-Talk Between Iron and Glucose Metabolism in the Establishment of Disease Tolerance. *Front Immunol* 9, 2498. doi:[10.3389/fimmu.2018.02498](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02498)
- Chen, L., Huang, L., Gu, Y., Cang, W., Sun, P., Xiang, Y., 2022. Lactate-Lactylation Hands between Metabolic Reprogramming and Immunosuppression. *International Journal of Molecular Sciences* 23, 11943. doi:[10.3390/ijms231911943](https://doi.org/10.3390/ijms231911943)
- Costanzo, A.E., Taylor, K.R., Dutt, S., Han, P.P., Fujioka, K., Jameson, J.M., 2015. Obesity impairs γδ T cell homeostasis and antiviral function in humans. *PLoS One* 10, e0120918. doi:[10.1371/journal.pone.0120918](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120918)
- Crickx, E., 2023. COVID-19 and splenectomy: Education matters. *Br J Haematol* 201, 1023–1024. doi:[10.1111/bjh.18767](https://doi.org/10.1111/bjh.18767)
- Dallman, M.F., Pecoraro, N., Akana, S.F., La Fleur, S.E., Gomez, F., Houshyar, H., Bell, M.E., Bhatnagar, S., Laugero, K.D., Manalo, S., 2003. Chronic stress and obesity: a new view of “comfort food.” *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 11696–11701. doi:[10.1073/pnas.1934666100](https://doi.org/10.1073/pnas.1934666100)
- Dhillon, S., 2019. Dapagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs* 79, 1135–1146. doi:[10.1007/s40265-019-01148-3](https://doi.org/10.1007/s40265-019-01148-3)

- Dionne, B., Dehority, W., Brett, M., Howdieshell, T.R., 2017. The Asplenic Patient: Post-Insult Immunocompetence, Infection, and Vaccination. *Surg Infect (Larchmt)* 18, 536–544. doi:[10.1089/sur.2016.267](https://doi.org/10.1089/sur.2016.267)
- Dragomir, M., Petrescu, D.G.E., Manga, G.E., Călin, G.A., Vasilescu, C., -, 2016. Patients After Splenectomy: Old Risks and New Perspectives. *Chirurgia (Bucur)* 111, 393–399. doi:[10.21614/chirurgia.111.5.393](https://doi.org/10.21614/chirurgia.111.5.393)
- Dror, E., Dalmas, E., Meier, D.T., Wueest, S., Thévenet, J., Thienel, C., Timper, K., Nordmann, T.M., Traub, S., Schulze, F., Item, F., Vallois, D., Pattou, F., Kerr-Conte, J., Lavallard, V., Berney, T., Thorens, B., Konrad, D., Böni-Schnetzler, M., Donath, M.Y., 2017. Postprandial macrophage-derived IL-1 β stimulates insulin, and both synergistically promote glucose disposal and inflammation. *Nat Immunol* 18, 283–292. doi:[10.1038/ni.3659](https://doi.org/10.1038/ni.3659)
- Duggan, B.M., Tamrakar, A.K., Barra, N.G., Anhê, F.F., Paniccia, G., Wallace, J.G., Stacey, H.D., Surette, M.G., Miller, M.S., Sloboda, D.M., Schertzer, J.D., 2021. Gut microbiota-based vaccination engages innate immunity to improve blood glucose control in obese mice. *Mol Metab* 55, 101404. doi:[10.1016/j.molmet.2021.101404](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101404)
- Fanucchi, S., Domínguez-Andrés, J., Joosten, L.A.B., Netea, M.G., Mhlanga, M.M., 2021. The Intersection of Epigenetics and Metabolism in Trained Immunity. *Immunity* 54, 32–43. doi:[10.1016/j.immuni.2020.10.011](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.10.011)
- Gérard, C., Vidal, H., 2019. Impact of Gut Microbiota on Host Glycemic Control. *Front Endocrinol (Lausanne)* 10, 29. doi:[10.3389/fendo.2019.00029](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00029)
- Goldberg, E.L., Molony, R.D., Kudo, E., Sidorov, S., Kong, Y., Dixit, V.D., Iwasaki, A., 2019. Ketogenic diet activates protective $\gamma\delta$ T cell responses against influenza virus infection. *Sci Immunol* 4, eaav2026. doi:[10.1126/sciimmunol.aav2026](https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aav2026)
- Han, X., Ma, Y., Ding, S., Fang, J., Liu, G., 2023. Regulation of dietary fiber on intestinal microorganisms and its effects on animal health. *Anim Nutr* 14, 356–369. doi:[10.1016/j.aninu.2023.06.004](https://doi.org/10.1016/j.aninu.2023.06.004)
- Hart, B.L., 1988. Biological basis of the behavior of sick animals. *Neurosci Biobehav Rev* 12, 123–137. doi:[10.1016/s0149-7634\(88\)80004-6](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(88)80004-6)
- Henry, C.J., Kaur, B., Quek, R.Y.C., 2020. Chrononutrition in the management of diabetes. *Nutr Diabetes* 10, 6. doi:[10.1038/s41387-020-0109-6](https://doi.org/10.1038/s41387-020-0109-6)
- Ireland, J.L., McGowan, C.M., 2018. Epidemiology of pituitary pars intermedia dysfunction: A systematic literature review of clinical presentation, disease prevalence and risk factors. *The Veterinary Journal* 235, 22–33. doi:[10.1016/j.tvjl.2018.03.002](https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.03.002)
- Kim, J., Kim, Y., La, J., Park, W.H., Kim, H.-J., Park, S.H., Ku, K.B., Kang, B.H., Lim, J., Kwon, M.S., Lee, H.K., 2023. Supplementation with a high-glucose drink stimulates anti-tumor immune responses to glioblastoma via gut microbiota modulation. *Cell Reports* 42. doi:[10.1016/j.celrep.2023.113220](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113220)
- Kumari, A., Bhawal, S., Kapila, S., Yadav, H., Kapila, R., 2020. Health-promoting role of dietary bioactive compounds through epigenetic modulations: a novel prophylactic and therapeutic

approach. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 62, 1–21.

doi:[10.1080/10408398.2020.1825286](https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1825286)

La Fleur, S.E., Kalsbeek, A., Wortel, J., Buijs, R.M., 1999. A suprachiasmatic nucleus generated rhythm in basal glucose concentrations. *J Neuroendocrinol* 11, 643–652. doi:[10.1046/j.1365-2826.1999.00373.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.1999.00373.x)

Lee, A.H., Dixit, V.D., 2020. Dietary Regulation of Immunity. *Immunity* 53, 510–523.

doi:[10.1016/j.immuni.2020.08.013](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.08.013)

Lenti, M.V., Luu, S., Carsetti, R., Osier, F., Ogwang, R., Nnodu, O.E., Wiedermann, U., Spencer, J., Locatelli, F., Corazza, G.R., Di Sabatino, A., 2022. Asplenia and spleen hypofunction. *Nat Rev Dis Primers* 8, 71. doi:[10.1038/s41572-022-00399-x](https://doi.org/10.1038/s41572-022-00399-x)

Liao, M., Yao, D., Wu, L., Luo, C., Wang, Z., Zhang, J., Liu, B., 2024. Targeting the Warburg effect: A revisited perspective from molecular mechanisms to traditional and innovative therapeutic strategies in cancer. *Acta Pharm Sin B* 14, 953–1008. doi:[10.1016/j.apsb.2023.12.003](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.12.003)

Liatsos, G.D., 2019. The immunity features and defects against primary cytomegalovirus infection post-splenectomy indicate an immunocompromised status: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 98, e17698. doi:[10.1097/MD.00000000000017698](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017698)

Liu, Y., Liang, S., Ding, R., Hou, Y., Deng, F., Ma, X., Song, T., Yan, D., 2020. BCG-induced trained immunity in macrophage: reprogramming of glucose metabolism: BCG-induced trained immunity by enhanced glycolysis and glutamine-driven tricarboxylic acid cycle in macrophage. *International Reviews of Immunology* 39, 83–96. doi:[10.1080/08830185.2020.1712379](https://doi.org/10.1080/08830185.2020.1712379)

Luo, Y., Li, L., Chen, X., Gou, H., Yan, K., Xu, Y., 2022. Effects of lactate in immunosuppression and inflammation: Progress and prospects. *Int Rev Immunol* 41, 19–29. doi:[10.1080/08830185.2021.1974856](https://doi.org/10.1080/08830185.2021.1974856)

Mocciaro, G., Gastaldelli, A., 2022. Obesity-Related Insulin Resistance: The Central Role of Adipose Tissue Dysfunction. *Handb Exp Pharmacol* 274, 145–164. doi:[10.1007/164_2021_573](https://doi.org/10.1007/164_2021_573)

Møller, S.H., Hsueh, P.-C., Yu, Y.-R., Zhang, L., Ho, P.-C., 2022. Metabolic programs tailor T cell immunity in viral infection, cancer, and aging. *Cell Metab* 34, 378–395. doi:[10.1016/j.cmet.2022.02.003](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.02.003)

Moore, R.Y., Eichler, V.B., 1972. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res* 42, 201–206. doi:[10.1016/0006-8993\(72\)90054-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(72)90054-6)

Mostafavi Abdolmaleky, H., Zhou, J.-R., 2024. Gut Microbiota Dysbiosis, Oxidative Stress, Inflammation, and Epigenetic Alterations in Metabolic Diseases. *Antioxidants* 13, 985. doi:[10.3390/antiox13080985](https://doi.org/10.3390/antiox13080985)

Mu, X., Xiang, Z., Xu, Y., He, J., Lu, J., Chen, Y., Wang, X., Tu, C.R., Zhang, Y., Zhang, W., Yin, Z., Leung, W., Lau, Y.-L., Liu, Y., Tu, W., 2022. Glucose metabolism controls human $\gamma\delta$ T-cell-mediated tumor immunosurveillance in diabetes. *Cell Mol Immunol* 19, 944–956. doi:[10.1038/s41423-022-00894-x](https://doi.org/10.1038/s41423-022-00894-x)

- Muk, T., Brunse, A., Henriksen, N.L., Aasmul-Olsen, K., Nguyen, D.N., n.d. Glucose supply and glycolysis inhibition shape the clinical fate of *Staphylococcus epidermidis*-infected preterm newborns. *JCI Insight* 7, e157234. doi:[10.1172/jci.insight.157234](https://doi.org/10.1172/jci.insight.157234)
- Na, K.J., Choi, H., Oh, H.R., Kim, Y.H., Lee, S.B., Jung, Y.J., Koh, J., Park, S., Lee, H.J., Jeon, Y.K., Chung, D.H., Paeng, J.C., Park, I.K., Kang, C.H., Cheon, G.J., Kang, K.W., Lee, D.S., Kim, Y.T., 2020. Reciprocal change in Glucose metabolism of Cancer and Immune Cells mediated by different Glucose Transporters predicts Immunotherapy response. *Theranostics* 10, 9579–9590. doi:[10.7150/thno.48954](https://doi.org/10.7150/thno.48954)
- Negi, S., Das, D.K., Pahari, S., Nadeem, S., Agrewala, J.N., 2019. Potential Role of Gut Microbiota in Induction and Regulation of Innate Immune Memory. *Front Immunol* 10, 2441. doi:[10.3389/fimmu.2019.02441](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02441)
- Ohno, M., Sekiya, T., Nomura, N., Daito, T. ji, Shingai, M., Kida, H., 2020. Influenza virus infection affects insulin signaling, fatty acid-metabolizing enzyme expressions, and the tricarboxylic acid cycle in mice. *Sci Rep* 10, 10879. doi:[10.1038/s41598-020-67879-6](https://doi.org/10.1038/s41598-020-67879-6)
- O’Neal, H.R., Niven, A.S., Karam, G.H., 2016. Critical Illness in Patients With Asplenia. *Chest* 150, 1394–1402. doi:[10.1016/j.chest.2016.03.044](https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.03.044)
- Palmer, Clovis.S., 2022. Innate metabolic responses against viral infections. *Nat Metab* 4, 1245–1259. doi:[10.1038/s42255-022-00652-3](https://doi.org/10.1038/s42255-022-00652-3)
- Rendle, D.I., Doran, G., Ireland, J., Edwards, S., 2019. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pergolide mesylate after oral administration in horses with pituitary pars intermedia dysfunction. *Domest Anim Endocrinol* 68, 135–141. doi:[10.1016/j.domaniend.2019.01.008](https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2019.01.008)
- Repas, J., Peternel, L., Sourij, H., Pavlin, M., 2023. Low glucose availability potentiates the effects of metformin on model T cell activation and exhaustion markers in vitro. *Front Endocrinol (Lausanne)* 14, 1216193. doi:[10.3389/fendo.2023.1216193](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1216193)
- Reynolds, A.N., Akerman, A.P., Mann, J., 2020. Dietary fibre and whole grains in diabetes management: Systematic review and meta-analyses. *PLoS Med* 17, e1003053. doi:[10.1371/journal.pmed.1003053](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003053)
- Shaikh, S.R., Beck, M.A., Alwarawrah, Y., MacIver, N.J., 2024. Emerging mechanisms of obesity-associated immune dysfunction. *Nat Rev Endocrinol* 20, 136–148. doi:[10.1038/s41574-023-00932-2](https://doi.org/10.1038/s41574-023-00932-2)
- Sharma, S.A., Oladejo, S.O., Kuang, Z., 2025. Chemical interplay between gut microbiota and epigenetics: Implications in circadian biology. *Cell Chemical Biology* 32, 61–82. doi:[10.1016/j.chembiol.2024.04.016](https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2024.04.016)
- Shomali, N., Mahmoudi, J., Mahmoodpoor, A., Zamiri, R.E., Akbari, M., Xu, H., Shotorbani, S.S., 2021. Harmful effects of high amounts of glucose on the immune system: An updated review. *Biotechnology and Applied Biochemistry* 68, 404–410. doi:[10.1002/bab.1938](https://doi.org/10.1002/bab.1938)

- Sylow, L., Kleinert, M., Richter, E.A., Jensen, T.E., 2017. Exercise-stimulated glucose uptake - regulation and implications for glycaemic control. *Nat Rev Endocrinol* 13, 133–148. doi:[10.1038/nrendo.2016.162](https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.162)
- Tang, J., Wang, X., Chen, S., Chang, T., Gu, Y., Zhang, F., Hou, J., Luo, Y., Li, M., Huang, J., Liu, M., Zhang, L., Wang, Y., Shen, X., Xu, L., 2024. Disruption of glucose homeostasis by bacterial infection orchestrates host innate immunity through NAD⁺/NADH balance. *Cell Rep* 43, 114648. doi:[10.1016/j.celrep.2024.114648](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114648)
- Tsereteli, N., Vallat, R., Fernandez-Tajes, J., Delahanty, L.M., Ordovas, J.M., Drew, D.A., Valdes, A.M., Segata, N., Chan, A.T., Wolf, J., Berry, S.E., Walker, M.P., Spector, T.D., Franks, P.W., 2022. Impact of insufficient sleep on dysregulated blood glucose control under standardised meal conditions. *Diabetologia* 65, 356–365. doi:[10.1007/s00125-021-05608-y](https://doi.org/10.1007/s00125-021-05608-y)
- Weickert, M.O., Pfeiffer, A.F.H., 2018. Impact of Dietary Fiber Consumption on Insulin Resistance and the Prevention of Type 2 Diabetes. *J Nutr* 148, 7–12. doi:[10.1093/jn/nxx008](https://doi.org/10.1093/jn/nxx008)
- Wensveen, F.M., Šestan, M., Polić, B., 2024. The immunology of sickness metabolism. *Cell Mol Immunol* 21, 1051–1065. doi:[10.1038/s41423-024-01192-4](https://doi.org/10.1038/s41423-024-01192-4)
- Willmann, K., Moita, L.F., 2024. Physiologic disruption and metabolic reprogramming in infection and sepsis. *Cell Metab* 36, 927–946. doi:[10.1016/j.cmet.2024.02.013](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.02.013)
- Wu, T., Rayner, C.K., Horowitz, M., 2016. Incretins. *Handb Exp Pharmacol* 233, 137–171. doi:[10.1007/164_2015_9](https://doi.org/10.1007/164_2015_9)
- Zhang, P., Pan, S., Yuan, S., Shang, Y., Shu, H., 2023. Abnormal glucose metabolism in virus associated sepsis. *Front Cell Infect Microbiol* 13, 1120769. doi:[10.3389/fcimb.2023.1120769](https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1120769)
- Zhang, Q., Cao, X., 2019. Epigenetic regulation of the innate immune response to infection. *Nat Rev Immunol* 19, 417–432. doi:[10.1038/s41577-019-0151-6](https://doi.org/10.1038/s41577-019-0151-6)
- Zhang, Q., Liu, S., Zhang, C.-S., Wu, Q., Yu, X., Zhou, R., Meng, F., Wang, A., Zhang, F., Chen, S., Wang, X., Li, L., Huang, J., Huang, Y.-W., Zou, J., Qin, J., Liang, T., Feng, X.-H., Lin, S.-C., Xu, P., 2022. AMPK directly phosphorylates TBK1 to integrate glucose sensing into innate immunity. *Molecular Cell* 82, 4519–4536.e7. doi:[10.1016/j.molcel.2022.10.026](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.10.026)
- Zhang, S., Zhang, X., Yang, H., Liang, T., Bai, X., 2024. Hurdle or thruster: Glucose metabolism of T cells in anti-tumour immunity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 1879, 189022. doi:[10.1016/j.bbcan.2023.189022](https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2023.189022)
- Zhang, Y., Liu, L., Wei, C., Wang, X., Li, R., Xu, X., Zhang, Yingfeng, Geng, G., Dang, K., Ming, Z., Tao, X., Xu, H., Yan, X., Zhang, J., Hu, J., Li, Y., 2023. Vitamin K2 supplementation improves impaired glycemic homeostasis and insulin sensitivity for type 2 diabetes through gut microbiome and fecal metabolites. *BMC Med* 21, 174. doi:[10.1186/s12916-023-02880-0](https://doi.org/10.1186/s12916-023-02880-0)
- Zhou, L., He, R., Fang, P., Li, M., Yu, H., Wang, Q., Yu, Y., Wang, F., Zhang, Y., Chen, A., Peng, N., Lin, Y., Zhang, R., Trilling, M., Broering, R., Lu, M., Zhu, Y., Liu, S., 2021. Hepatitis B virus rigs the cellular metabolome to avoid innate immune recognition. *Nat Commun* 12, 98. doi:[10.1038/s41467-020-20316-8](https://doi.org/10.1038/s41467-020-20316-8)

Zvonic, S., Ptitsyn, A.A., Conrad, S.A., Scott, L.K., Floyd, Z.E., Kilroy, G., Wu, X., Goh, B.C., Mynatt, R.L., Gimble, J.M., 2006. Characterization of peripheral circadian clocks in adipose tissues. *Diabetes* 55, 962–970. doi:[10.2337/diabetes.55.04.06.db05-0873](https://doi.org/10.2337/diabetes.55.04.06.db05-0873)