



HAL
open science

Étude de la contribution du tissu adipeux blanc à la sévérité des infections virales respiratoires : exemples de la grippe et de la COVID-19

Gemma Bogard

► To cite this version:

Gemma Bogard. Étude de la contribution du tissu adipeux blanc à la sévérité des infections virales respiratoires : exemples de la grippe et de la COVID-19. Sciences agricoles. Université de Lille, 2023. Français. NNT : 2023ULILS047 . tel-04642301

HAL Id: tel-04642301

<https://theses.hal.science/tel-04642301v1>

Submitted on 9 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Lille
École Doctorale Biologie Santé



Thèse

Pour l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LILLE

Discipline : Immunologie

Présentée et soutenue par

Gemma BOGARD

Le 10 novembre 2023

**Étude de la contribution du tissu adipeux blanc à la sévérité
des infections virales respiratoires : exemples de la grippe et
de la COVID-19**

Devant le jury composé de :

Pr. Benoit FOLIGNE	Président du Jury
Dr. Anne BOULOUMIE	Rapporteur
Dr. Laurence MACIA	Rapporteur
Dr. Delphine EBERLE	Examineur
Dr. Kassem MAKKI	Examineur
Dr. Fernando REAL	Invité
Dr. Isabelle WOLOWCZUK	Directrice de Thèse

Centre d'Infection et d'Immunité de Lille (CIIL), Institut Pasteur de Lille,

INSERM U1019, CNRS UMR9017, Université de Lille

Équipe « Influenza, Immunité et Métabolisme » (I2M)

Résumé

Étude de la contribution du tissu adipeux blanc à la sévérité des infections virales respiratoires : exemples de la grippe et de la COVID-19

Les infections virales respiratoires – au premier rang desquelles la grippe et la COVID-19 – sont une cause majeure de morbidité et de mortalité et représentent donc un enjeu important de santé publique. La gravité de ces infections est accrue chez les sujets à risque, principalement les personnes âgées de plus de 65 ans. Si les infections liées aux virus influenza (agent de la grippe) et SARS-CoV-2 (agent de la COVID-19) entraînent surtout des lésions au niveau de l'arbre respiratoire, des dommages peuvent également être observés dans d'autres organes ou tissus de l'organisme. Notamment, des travaux récents ont montré que ces virus peuvent cibler le tissu adipeux blanc – un organe endocrine jouant un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie métabolique. Cependant, la contribution des deux principaux dépôts de tissu adipeux blanc (i.e., sous-cutanés et viscéraux) à la sévérité de la grippe et de la COVID-19 chez des individus âgés n'avait jamais été étudiée. Notre projet de Thèse s'est inscrit dans cette thématique générale.

L'objectif de la première étude était de comparer l'infection par le virus influenza chez des souris jeunes adultes vs. âgées. Les modifications induites par l'infection ont été caractérisées dans le sang, les poumons, les dépôts sous-cutanés et viscéraux de tissu adipeux, ainsi qu'au niveau du microbiote intestinal – qui joue un rôle majeur dans les défenses contre les infections virales respiratoires. Nous (i) confirmons la plus forte sévérité de l'infection par le virus influenza chez les sujets âgés (morbimortalité, charge virale et inflammation pulmonaire), (ii) montrons que les effets de l'infection sur le tissu adipeux diffèrent selon la localisation du dépôt et l'âge de l'hôte (inflammation, métabolisme lipidique, taille des adipocytes et composition en cellules immunes) ; dans les dépôts viscéraux, la réponse immune innée est moins intense et décalée chez les souris les plus âgées, (iii) montrons que l'infection induit des changements de composition du microbiote intestinal (phyla, familles et genres) qui diffèrent selon l'âge de l'hôte. Bien que descriptive, cette étude pourrait positionner le tissu adipeux blanc dans la physiopathologie de l'infection grippale, notamment de ses formes sévères.

L'objectif de la seconde étude était de comparer la réponse des dépôts sous-cutanés et viscéraux de tissu adipeux à l'infection par le virus SARS-CoV-2, chez des hamsters jeunes adultes vs. âgés. Nous (i) confirmons que l'infection par le virus SARS-CoV-2 est plus sévère chez les hamsters âgés que chez les jeunes adultes, (ii) montrons que seuls les dépôts sous-cutanés de tissu adipeux sont impactés par l'âge (inflammation, métabolisme lipidique, taille des adipocytes), (iii) montrons que l'infection par le virus SARS-CoV-2 est associée à une diminution de la taille des adipocytes, quels que soient le dépôt et l'âge de l'hôte. En revanche, l'infection conduit à la mort d'adipocytes uniquement dans les dépôts sous-cutanés, dans les deux classes d'âge. Cependant, alors que les dommages tissulaires causés par l'infection sont parfaitement réparés chez les hamsters jeunes adultes, ils persistent durablement chez les hamsters âgés ; suggérant un défaut d'élimination des adipocytes morts (et donc de réparation tissulaire) lié à l'âge. Enfin, nous montrons que les modifications du tissu adipeux blanc induites par l'infection sont associées à des changements des profils lipidiques sanguins qui diffèrent, quantitativement et qualitativement, entre les hamsters jeunes adultes et âgés.

Nos résultats de Thèse confirment que le tissu adipeux blanc est un tissu cible des infections respiratoires par les virus influenza et SARS-CoV-2, et que les modifications induites par l'infection pourraient, directement ou indirectement, contribuer à la plus grande sévérité de la grippe et la COVID-19 chez les personnes âgées.

Mots clés : Infections virales respiratoires, virus influenza, SARS-CoV-2, Tissu adipeux blanc, Âge

Abstract

Study of the contribution of the white adipose tissue to the severity of respiratory viral infections: examples of flu and COVID-19

Respiratory viral infections – foremost among which are flu and COVID-19 – are leading causes of morbidity and mortality worldwide, and therefore represent a major public health issue. The severity of these infections is heightened in at-risk individuals, mainly adults over 65 years. While infections with influenza viruses (causing flu) and SARS-CoV-2 (causing COVID-19) mainly affect the respiratory tract, damages can also be observed in other organs and tissues of the body. In particular, recent work has shown that these viruses can target the white adipose tissue – an endocrine organ that plays a major role in maintaining metabolic homeostasis. However, the contribution of the two main white adipose tissue depots (i.e., subcutaneous and visceral depots) to the severity of flu and COVID-19 in elderly individuals had never been investigated. This has been the overarching theme of our PhD research project.

The aim of the first study was to compare influenza virus infection in young versus aged adult mice. Infection-induced changes were characterized in the blood, lungs, subcutaneous and visceral adipose tissue depots, as well as in the intestinal microbiota – which plays a major role in defenses against respiratory viral infections. We (i) confirm the greater severity of influenza virus infection in elderly subjects (morbidity and mortality, viral load and pulmonary inflammation), (ii) show that the effects of infection on the adipose tissue differ according to the location of the depot and the age of the host (inflammation, lipid metabolism, adipocyte size and immune cell composition); in visceral depots, the innate immune response is less intense and delayed in the oldest mice, (iii) show that infection induces changes in the composition of the intestinal microbiota (at the level of phyla, families and genera) which differ according to the age of the host. Although descriptive, this study may position the white adipose tissue in the pathophysiology of influenza infection, particularly its severe forms.

The objective of the second study was to compare the response of the subcutaneous and visceral adipose tissue depots to SARS-CoV-2 infection in young adult versus aged hamsters. We (i) confirm that infection by the SARS-CoV-2 virus is more severe

in elderly hamsters than in young adults, (ii) show that only the subcutaneous adipose tissue depots are affected by age (inflammation, lipid metabolism, adipocyte size), (iii) show that infection by the SARS-CoV-2 virus is associated with a reduction in adipocyte size, whatever the depot and the age of the host. In contrast, infection leads to adipocyte death only in the subcutaneous depots, in both age groups. However, while tissue damages caused by the infection is totally repaired in young adult hamsters, it persists for a long time in elderly hamsters, suggesting an age-related defect in the elimination of dead adipocytes (and therefore in tissue repair). Finally, we show that infection-induced changes in the white adipose tissue are associated with changes in blood lipid profiles that differ, quantitatively and qualitatively, between young adult and aged hamsters.

Altogether, our PhD results confirm that the white adipose tissue is a target tissue for respiratory infections by influenza and SARS-CoV-2 viruses, and that changes induced by infection may, directly or indirectly, contribute to the greater severity of flu and COVID-19 in elderly individuals.

Key words: Respiratory viral infections, Influenza virus, SARS-CoV-2, White adipose tissue, Age

Remerciements

Je tiens à remercier les docteurs Anne Bouloumié et Laurence Macia d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ma thèse et d'évaluer notre travail.

Je tenais aussi à remercier les membres de Comité de Suivi Individuel, les docteurs Christine Bourgeois et Olivier Molendi-Coste et le professeur Christophe Magnan de m'avoir accompagnée pendant ces trois années de thèse, de nous avoir guidées et conseillées.

Un grand merci à ma directrice de thèse, le docteur Isabelle Wolowczuk de m'avoir donné ma chance il y a trois ans, à moi petite étudiante rêvant d'immunologie et de thèse. Grâce à toi j'ai découvert le vrai monde de la recherche. Merci de m'avoir accompagnée pendant ces trois années intenses et enrichissantes. Tu as été exigeante et juste ce qui m'a permis de dépasser mes limites et d'acquérir les compétences qui m'aideront à être un bon docteur.

Je voudrais aussi remercier le docteur François Trottein de m'avoir donné la chance de venir à Lille, d'intégrer cette équipe et de m'avoir fait participer à d'autres projets de l'équipe.

Je tiens à remercier mon équipe. Une thèse ça ne peut pas se faire seule. Merci à Lou, Loïc et Séverine d'être si sympas pendant les moments difficiles, pour nos fous rires, nos discussions déjantées autour d'une bière, votre soutien, votre aide et de m'avoir montré ce que sont l'entraide et l'esprit d'équipe. C'est la fin de la thèse mais pas la fin de l'aventure. Merci à Johanna d'avoir été mon binôme de choc, de m'avoir aidée avec ces tissus adipeux et d'avoir partagé mes pauses café. Merci à Lucie de m'avoir si bien accueilli, d'être toujours de si bonne humeur et une oreille attentive. Merci à toutes les personnes qui ont partagé mon quotidien au labo et qui m'ont appris tant de choses : Cyril, Özmen, Fabiola, Patricia, Matthieu. Merci à Corinne pour ses connaissances et ses conseils.

Merci à Olivier Molendi-Coste d'être ce super-héros de la cytométrie. J'ai aimé apprendre à tes côtés, pouvoir partager mon amour pour la cytométrie. Tu m'as sauvée plus d'une fois.

Merci à l'équipe de Philippe Gosset et en particulier Muriel Pichavant pour m'avoir prise sous ton aile pendant mon année d'ingénieur. Travailler à tes côtés m'a

beaucoup apporté et m'a mise dans les meilleures conditions pour la thèse. Merci à Charlotte de gérer nos tracas au quotidien et d'être la reine des commandes.

Merci à mes amis, qu'ils habitent près ou loin, que je connais depuis peu de temps ou depuis longtemps, c'est essentiel d'être bien entourée.

Je tiens à remercier du plus profond de mon cœur ma famille (papa, maman, Léana, papy, mamie) sans qui je ne serais pas là aujourd'hui. Vous n'avez jamais douté de moi, vous m'avez poussée jusque-là, vous avez toujours eu plus confiance en moi que moi-même, vous m'avez inculqué les vraies valeurs du travail et de la persévérance. Je me rappelle encore rentrer en licence et vous promettre que j'irai jusqu'au bout, que j'obtiendrai cette bourse et que je serai docteur. Léana, je te rejoins enfin au rang des diplômés, madame l'ingénieure. Votre soutien a été essentiel pendant ces trois années parsemées d'embûches, de stress, de doutes. Cette thèse, elle est pour vous !

Et enfin un immense merci à Alexandre, ma plus belle rencontre de Lille. Merci de m'avoir soutenue au quotidien, merci d'avoir toujours cru en moi, merci d'avoir supporté mes moments de doutes et de stress, merci d'avoir séché mes larmes, merci de m'avoir offert notre petite bouille si mignonne et anti-stress, Yumi, merci d'être ma bulle de bonheur dans laquelle je me ressource. Ton soutien m'a permis d'en arriver là.

Table des matières

Table des matières	vii
Liste des Figures	xii
Liste des Tableaux	xiii
Liste des Abréviations	xiv
Préambule	1
Introduction	3
Chapitre I. Les infections virales respiratoires : du virus influenza au SARS-CoV-2	4
I. Préambule	4
II. Le virus influenza A et le SARS-CoV-2	4
1. Virus influenza A.....	4
a. Généralités	4
b. Morphologie et structure.....	6
c. Cycle de réplication.....	8
d. Tropisme cellulaire et tissulaire	10
2. Virus SARS-CoV-2	15
a. Généralités	15
b. Morphologie et structure.....	15
c. Cycle de réplication.....	16
d. Tropisme cellulaire et tissulaire	18
III. La grippe et la COVID-19	20
1. La grippe.....	20
a. Modes de transmission et contagion.....	20
b. Symptômes et complications.....	21
c. Populations à risque	23
d. Prévention et traitements.....	24

2.	La COVID-19	25
a.	Modes de transmission et contagion.....	25
b.	Symptômes et complications.....	26
c.	Populations à risque	27
d.	Prévention et traitements.....	28
IV.	Fonctions immunes et métaboliques lors des infections au virus influenza A et au SARS-CoV-2.....	29
1.	Immunité antigrippale	29
a.	Immunité innée	29
b.	Immunité adaptative	38
2.	Immunité anti-SARS-CoV-2.....	40
a.	Immunité innée	40
b.	Immunité adaptative	43
3.	Relation entre les infections respiratoires et le microbiote intestinal	45
a.	Le virus influenza.....	45
b.	Le SARS-CoV-2.....	46
c.	Lien entre tissu adipeux et microbiote.....	47
4.	Relation entre infections virales et maladies métaboliques.....	47
5.	Immunométabolisme.....	48
	Chapitre II. Le tissu adipeux : Un tissu métabolique jouant un rôle dans les défenses anti-microbiennes ?	49
I.	Le tissu adipeux : Généralités	49
1.	Les différents types de tissus adipeux, leurs localisations et leurs fonctions	49
a.	Le tissu adipeux blanc	50
b.	Le tissu adipeux brun	53
c.	Le tissu adipeux beige.....	54
2.	Cas particuliers du tissu adipeux « rose » et du tissu adipeux « jaune »	55
a.	Le tissu adipeux « rose »	55

b.	Le tissu adipeux « jaune » (ou tissu adipeux médullaire)	56
II.	Le tissu adipeux : Fonctions métaboliques et endocrines	57
1.	Fonctions métaboliques du tissu adipeux	58
a.	Lipogenèse	58
b.	Lipolyse	59
2.	Rôles physiologiques du tissu adipeux : Communication entre le tissu adipeux blanc et les autres tissus/systemes	59
III.	Le tissu adipeux : Rôle dans la défense contre les agents pathogènes	61
1.	Le tissu adipeux héberge de nombreuses cellules immunes	61
a.	Cellules immunes innées	62
b.	Cellules immunes adaptatives	67
2.	Rôle du tissu adipeux dans la défense contre les agents pathogènes	71
a.	Parasites	72
b.	Virus	73
c.	Bactéries	76
Chapitre III. Le vieillissement : Un processus physiologique touchant également le tissu adipeux.....		82
I.	Le vieillissement : Généralités	82
1.	Définition biologique du vieillissement	82
2.	Vieillessement et inflammation chronique	84
3.	Vieillessement et dysbiose intestinale	85
II.	Vieillessement du système immunitaire et immunosénescence ..	86
1.	Immunosénescence : Généralités	86
2.	Organes lymphoïdes primaires	87
a.	Moelle osseuse	87
b.	Thymus	88
3.	Organes lymphoïdes secondaires	89

a.	La rate	89
b.	Ganglions lymphatiques	89
c.	Les plaques de Peyer.....	90
4.	Cas particulier des poumons.....	91
III.	Vieillessement du tissu adipeux	92
1.	Vieillessement du tissu adipeux : Généralités.....	93
a.	Redistribution du tissu adipeux blanc	93
b.	Réduction de la masse et de la fonction des tissus adipeux brun et beige .	94
c.	Dépôts ectopiques de lipides	95
d.	Déclin des cellules souches et des progéniteurs.....	95
e.	Accumulation de cellules sénescentes.....	95
f.	Inflammation chronique et stérile.....	96
g.	Changement dans le profil des hormones sécrétées	96
h.	Déclin de la maturation des miARNs	97
2.	Vieillessement des cellules immunes du tissu adipeux.....	97
a.	Macrophages.....	97
b.	Autres cellules immunes innées	98
c.	Les lymphocytes B	99
d.	Les lymphocytes T	99
e.	Les cellules ILTs.....	99
	Objectifs de thèse	101
	Résultats	105
	Article 1. L'infection par le virus SARS-CoV-2 induit des dommages persistants dans le tissu adipeux blanc des hamsters syriens dorés âgés	106
	Résumé.....	106
	Article 2. L'infection à influenza a des effets âge- et dépôt-dépendant sur les fonctions métaboliques et immunes du tissu adipeux blanc....	131

Résumé.....	131
Revue 1. Au-delà de la régulation de la balance énergétique: le rôle sous-estimé des tissus adipeux dans la défense de l'hôte contre les pathogènes.....	218
Résumé.....	218
Discussion-Conclusion.....	237
Bibliographie.....	256
Annexe.....	331

Liste des Figures

Figure 1 : Les hôtes des différents types de virus influenza.	5
Figure 2 : Pandémies d'influenza chez l'Homme depuis le XIXe siècle.....	6
Figure 3 : Morphologie des virions du virus influenza.....	7
Figure 4 : Génome des virus influenza A.....	8
Figure 5 : Cycle de réplication du virus influenza A.	10
Figure 6 : Les quatre genres de coronavirus, leur évolution et leurs hôtes.....	15
Figure 7 : Cycle de réplication du SARS-CoV-2.....	17
Figure 8 : Modes de transmission du virus influenza: gouttelettes, aéroporté, contact direct et contact indirect	20
Figure 9 : Symptômes et complications lors d'une infection à influenza.	21
Figure 10 : Modes de transmission du SARS-CoV-2: transmission directe par gouttelettes, transmission directe par contact, contact avec surface contaminée, transmission par aérosols.....	26
Figure 11 : Symptômes de la COVID-19.	27
Figure 12 : Schéma de la réponse immune innée contre le virus influenza	32
Figure 13 : Réseau des facteurs antiviraux stimulés par l'interféron (ISGs).	34
Figure 14 : Prise en charge des antigènes et présentation par les cellules dendritiques (DCs) dans les voies respiratoires lors de l'infection par le virus influenza.	37
Figure 15 : PANoptose et choc cytokinique au cours d'une infection à SARS-CoV-2.	42
Figure 16 : Fonctions des lymphocytes T CD4+ au cours d'une infection à SARS-CoV-2.....	44
Figure 17 : Répartition des tissus adipeux blancs et bruns chez la souris et l'Homme. ..	50
Figure 18 : Caractéristiques principales des adipocytes blancs, beiges et bruns.	54
Figure 19 : Le tissu adipeux "rose": représentation d'une glande mammaire au cours d'un cycle de lactation.	56
Figure 20 : Le tissu adipeux médullaire.....	57
Figure 21 : Métabolisme et mobilisation lipidiques au niveau du tissu adipeux blanc. ..	58
Figure 22 : Effets autocrines et endocrines des adipokines.	60
Figure 23 : Nature des cellules immunes résidentes ou infiltrées dans le tissu adipeux chez les individus normo pondéraux ou obèses.	71
Figure 24 : Les douze principales caractéristiques du vieillissement.	84
Figure 25 : Changements de l'immunité systémique et pulmonaire au cours du vieillissement.....	92
Figure 26 : Changements du tissu adipeux au cours du vieillissement.	93

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Tropisme cellulaire des virus influenza de type A.	11
Tableau 2 : Tropisme tissulaire des virus influenza de type A.	12
Tableau 3 : Tropisme cellulaire et tissulaire SARS-CoV-2.....	18
Tableau 4 : Pathogènes retrouvés dans les tissus adipeux.	79

Liste des Abréviations

- ACE2** Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
- AG** Acide gras
- ATM** Macrophage du tissu adipeux
- BAT** Tissu adipeux brun (*Brown Adipose Tissue*)
- COVID-19** *Coronavirus Disease 19*
- CTL** Lymphocyte T cytotoxique
- cDC** Cellule dendritique conventionnelle
- pDC** Cellule dendritique plasmacytoïde
- E** Protéine d'enveloppe
- cGAS** *Cyclic GMP-AMP Synthase*
- HA** Hémagglutinine
- IAV** Influenza de type A (*influenza A virus*)
- IFN** Interféron
- ILC** Cellule lymphoïde innée
- IRF** Facteur de régulation de l'interféron
- ISG** Gènes stimulés par l'interféron (*Interferon-Stimulated Genes*)
- M** Protéine de membrane
- M1/M2** Protéine de matrice
- MAT** Tissu adipeux médullaire (*Medullar Adipose Tissue*)
- MDA5** *Melanoma Differentiation-Associated 5*
- MDSC** *Myeloid-Derived Suppressor Cell*
- N** Protéine de nucléocapside
- NA** Neuraminidase
- NET** *Neutrophil Extracellular Trap*
- NF- κ B** *Nuclear Factor-kappa B*
- iNKT** Cellules T *Natural Killer* invariante
- NLR** Récepteur Nod-like
- NLRP3** *NOD-Like Receptor family Pyrin domain containing 3*

NLS Signal de localisation nucléaire

NP Nucléoprotéine

NS2 Protéine non structurale 2

ORF Cadre de lecture ouvert (*Open Reading Frame*)

PAMP Motif moléculaire associé aux pathogènes (*Pathogen-Associated Molecular Pattern*)

PRR Récepteur de reconnaissance de motifs moléculaires (*Pattern Recognition Receptor*)

RIG-I *Retinoic acid Inducible Gene I*

RLR Récepteur Rig-I like

vRNP Complexe viral ribonucléoprotéique

S Protéine spike

SARS-CoV-2 Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*)

SASP *Senescence-Associated Secretory Phenotype*

SCAT Tissu adipeux sous-cutané (*Subcutaneous Adipose Tissue*)

SCFA Acide gras à chaîne courte

SVF Fraction stromale vasculaire

TAB Tissu adipeux blanc

TG Triglycéride

TGF- β *Transforming Growth Factor beta*

TLR Récepteur Toll-like (*Toll-Like Receptor*)

TMPRSS2 Protéase transmembranaire à sérine 2

VAT Tissu adipeux blanc viscéral (*Visceral Adipose Tissue*)

Préambule

Préambule

Ce travail de thèse s'est inscrit dans la continuité des travaux de l'équipe, qui a mis en évidence la présence du génome du virus influenza [H3N2] dans les tissus adipeux blancs et la présence de cellules CD45⁺ infectées au sein de ces tissus. Lors de l'infection à influenza, notre équipe a également montré que la voie de signalisation IFN de type était activée et que la voie de biosynthèse du cholestérol était inhibée dans les deux principaux dépôts de tissu adipeux blanc (SCAT et VAT). Cette association est connue pour être liée à la réponse immune de l'hôte. L'ensemble de ces résultats suggère que les populations immunes des tissus adipeux blancs sont impactées par l'infection. De plus, l'infection à influenza entraîne des formes sévères chez les populations à risque comme les personnes souffrant d'obésité et les personnes âgées de plus de 65 ans. En parallèle, la pandémie de COVID-19 a débuté lors de la première de cette thèse. Notre équipe s'est donc impliquée dans la recherche sur le SARS-CoV-2. De façon similaire au virus influenza, les personnes obèses et les personnes âgées sont à risque plus élevé des formes sévères de la COVID-19. L'objectif de mon projet de thèse a donc été d'étudier la contribution du tissu adipeux blanc à la sévérité des infections virales respiratoires : grippe et COVID-19.

L'introduction est divisée en trois chapitres. Dans le premier chapitre, nous présenterons les deux virus (virus influenza et SARS-CoV-2) et infection associées (grippe et COVID-19). Puis dans le deuxième chapitre, nous nous focaliserons sur les tissus adipeux (types, fonctions, rôle dans la défense de l'organisme). Enfin, nous introduirons la notion de vieillissement.

Puis nous listerons les objectifs de la thèse. Par la suite nous présenterons nos résultats sous forme d'articles. L'article concernant le SARS-CoV-2 a été publié en 2023 dans *Cell Death and Disease* et sera introduit grâce à un résumé. La revue concernant l'implication des tissus adipeux dans les infections a été publiée en 2023 dans *Frontiers of Immunology* et sera introduite grâce à un résumé. Finalement nos résultats concernant l'infection à influenza seront également présentés sous forme d'un article non publié. Cet article doit être complété avec des données métabolomiques qui seront analysées dans les semaines à venir par des collaborateurs ainsi que des corrélations et sera soumis prochainement.

Une discussion générale sera présentée à la fin, dans laquelle nous reprenons l'ensemble de nos données et des avancées de notre projet.

Introduction

Chapitre I. Les infections virales respiratoires : du virus influenza au SARS- CoV-2

I. Préambule

Les infections respiratoires, majoritairement causées par des virus, représentent toujours à l'heure actuelle un problème majeur de santé publique à fort impact socio-économique dans le monde (WHO 2020). Les virus influenza (agent de la grippe) et, plus récemment, SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2*) (agent de la COVID-19) sont parmi les principaux virus ciblant les voies respiratoires humaines. Les épidémies saisonnières de grippe causent entre 3 et 5 millions de cas graves et entre 250 000 et 500 000 décès chaque année (WHO 2023). Des pandémies grippes peuvent également sévir, la dernière datant de 2009 avec le virus H1N1. La récente pandémie de COVID-19 met en lumière l'importance de continuer à étudier ces infections et leurs mécanismes, elles représentent de forts enjeux de santé publique et socio-économique à un niveau mondial (Flerlage et al., 2021 ; Schoenbaum et al., 1987). Les symptômes de ces infections sont plus ou moins sévères allant d'une maladie respiratoire légère à une pneumonie aiguë et même à un arrêt respiratoire (Abdelrahman et al., 2020 ; Boktor et al., 2023 ; Liu et al., 2015a ; Kloth et al., 2015 ; Suematsu et al., 2022 ; da Rosa Mesquita et al., 2021 ; Esakandari et al., 2020).

Dans ce chapitre, nous présenterons les virus influenza et SARS-CoV-2, la physiopathologie de la grippe et de la COVID-19, et l'immunité contre ces infections.

II. Le virus influenza A et le SARS-CoV-2

1. Virus influenza A

a. Généralités

Les virus influenza appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae* qui comprend les genres *Influenzavirus*, *Isavirus*, *Quaranjavirus* et *Thogotovirus* (Hao et al., 2022).

Les *Influenzavirus* ou virus influenza sont des virus enveloppés à ARN monocaténaire de polarité négative (ARN⁻) avec un génome segmenté en 7-8 segments (Taubenberger et al., 2010).

Il existe quatre types de virus influenza : les virus influenza de type A (genre *alphainfluenza*), les virus influenza de type B (genre *betainfluenza*), les virus influenza de type C (genre *gammainfluenza*), et les virus influenza de type D (genre *deltainfluenza*).

Ainsi que montré sur la **Figure 1**, les différents types de virus influenza n'infectent pas les mêmes espèces animales et présentent des spectres d'infection plus ou moins importants.

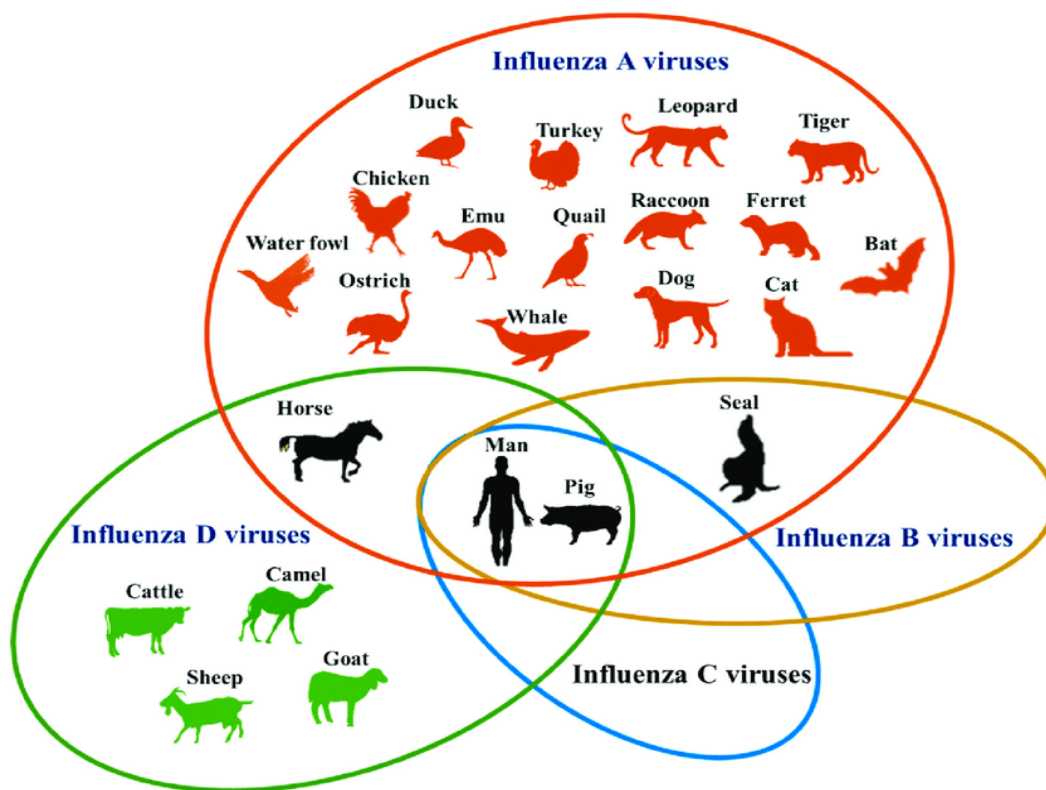


Figure 1 : Les hôtes des différents types de virus influenza.

Les hôtes communs à différents types de virus influenza se trouvent à l'intersection des ovales. Duck : canard ; Turkey : dinde ; Leopard : léopard ; Tiger : tigre ; Chicken : poulet ; Emu : émeu ; Quail : caille ; Raccoon : raton laveur ; Ferret : furet ; Bat : chauve-souris ; Water fowl : sauvagine ; Ostrich : autruche ; Whale : baleine ; Dog : chien ; Cat : chat ; Horse : cheval ; Man : Homme ; Pig : cochon ; Seal : phoque ; Cattle : bétail ; Camel : dromadaire ; Sheep : mouton ; Goat : chèvre. Tiré de Kuchipudi et al., 2018.

On peut observer que les virus influenza de type A peuvent infecter un grand nombre d'espèces (Webster et al., 1992), incluant l'Homme du fait de la grande plasticité génétique de ces virus (i.e., grâce aux deux mécanismes majeurs de variabilité que sont les mécanismes de glissement et de cassure antigénique (Krammer et al., 2018 ; Kim et al., 2018)), autorisant le franchissement de barrière d'espèces (Krammer et al., 2018, Kim et al., 2018, CDC 2022).

De fait, seuls les virus influenza de type A provoquent des pandémies, dont la plus récente a eu lieu en 2009 (**Figure 2**) (Harrington et al., 2021). C'est pourquoi, la suite de ce chapitre se concentrera sur les virus influenza de type A, que nous nommerons IAV.

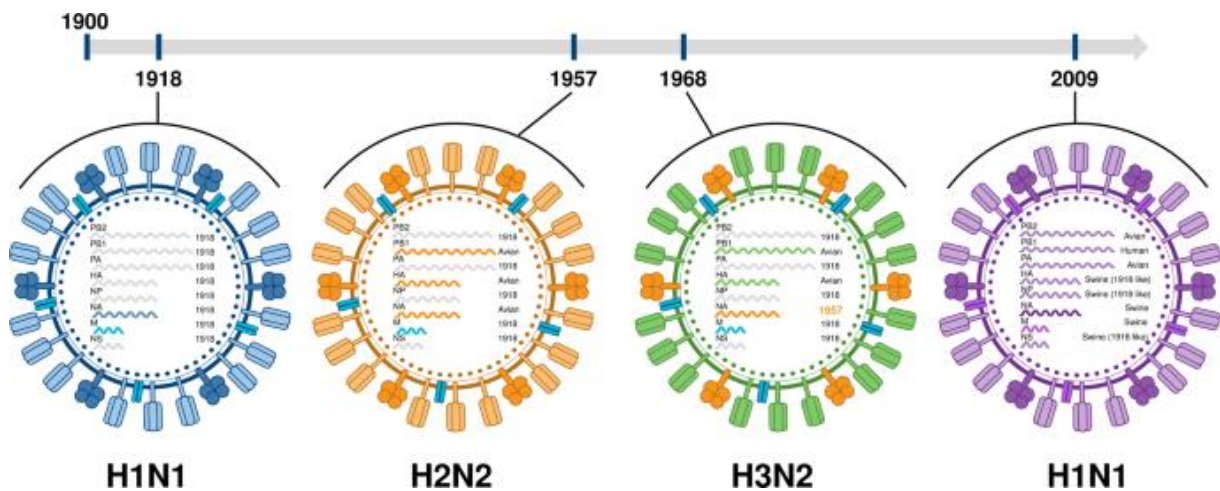


Figure 2 : Pandémies d'influenza chez l'Homme depuis le XIXe siècle. 1918 : grippe espagnole (H1N1) ; 1957 : grippe asiatique (H2N2) ; 1968 : grippe de Hong Kong (H3N2) ; 2009 : grippe porcine (H1N1). Tiré de Harrington et al., 2021.

b. Morphologie et structure

Les virions du virus influenza A sont généralement de forme sphérique ou elliptique avec un diamètre allant de 80nm à 120nm (forme retrouvée généralement en laboratoire) mais ils peuvent également être de forme filamenteuse et leur taille peut atteindre plus de 20µm (forme retrouvée dans les isolats de personnes infectées). Certaines fois, ils peuvent adopter une forme plus irrégulière (Noda et al., 2012, Al-Mubarak et al., 2015) (**Figure 3**).

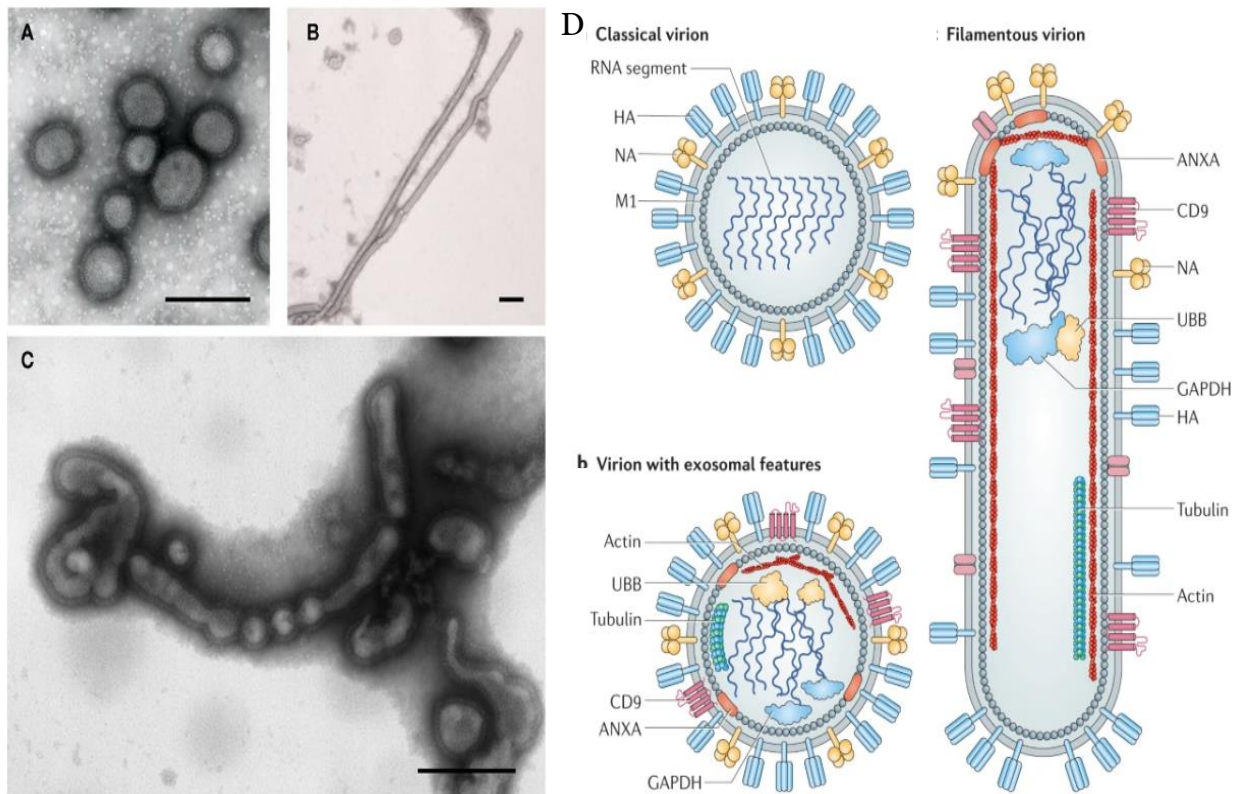


Figure 3 : Morphologie des virions du virus influenza.

(A-C) Photographies de microscope électronique de différents virions d’IAV. (A) Virions sphériques. (B) Virions filamenteux. (C) Virions avec formes irrégulières. (D) Schématisation de l’hétérogénéité de la morphologie des virions. NA= neuraminidase ; HA= hémagglutinine ; ANXA= annexine ; GAPDH= glycéraldéhyde-3-phosphate ; UBB= ubiquitine (A-C) tiré de Noda et al., 2012. (D) tiré de Jones et al., 2020.

Le génome des virus IAV comprend 8 segments d’ARN simple brin à polarité négative qui codent les protéines PB2, PB1, PA, HA, NP, NA, M1 et NS1 respectivement. Le canal ionique M2 est également codé par le segment 7 après épissage de l’ARN. La protéine NS2 est codée par le segment 8 après épissage de l’ARN (Bouvier al., 2008).

La membrane lipidique des virus provient de la cellule de l’hôte infecté et est parsemée à sa surface des glycoprotéines spikes HA (hémagglutinine) et NA (neuraminidase). Le canal ionique M2 quant à lui traverse l’enveloppe lipidique. Cette enveloppe et ces trois protéines de surface recouvrent une matrice de protéine M1 entourant le noyau viral. A l’intérieur de la matrice on peut retrouver la protéine non structurale NS2 (aussi appelée NEP) et le complexe viral ribonucléoprotéique (RNP), qui consiste en segments d’ARN viraux recouverts de nucléoprotéine (NP) et

d'un complexe polymérase composé des protéines PB1, PB2 et PA (Zebedee et al., 1988, Bouvier et al., 2008, Dou et al., 2018) (**Figure 4**).

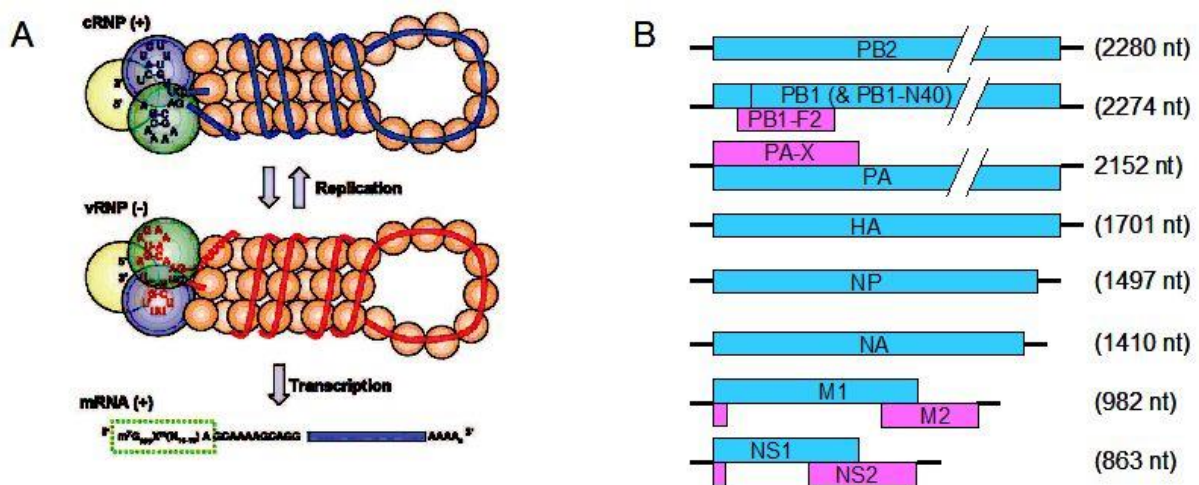


Figure 4 : Génome des virus influenza A.

(A) La fin des brins d'ARN sont complexés avec trois polymérases et le reste de la séquence est encapsidée avec la nucléoprotéine vRNP. (B) Schéma du génome du virus influenza A. Lignes : régions non traduites ; Boîtes bleues et roses : régions codant les principales protéines. Modifié d'après P. Plant et al., 2013

c. Cycle de réplication

La réplication du virus influenza a principalement lieu au niveau des cellules épithéliales de l'appareil respiratoire. Ainsi que présenté **Figure 5**, le cycle de réplication de l'IAV dans la cellule hôte peut être divisé en plusieurs étapes : attachement du virus, entrée du virus, synthèse de l'ARN viral, synthèse des protéines virales, formation de complexes vRNP, assemblage du virus, bourgeonnement et libération du virus.

Tout commence avec l'attachement du virus à sa cellule hôte grâce à la reconnaissance entre la protéine virale HA et l'acide sialique présent au niveau des oligosaccharides des glycoprotéines à la surface de la cellule (Bouvier et al., 2008). Après cet attachement le virus est internalisé par endocytose. L'acidité de l'endosome a deux fonctions majeures : 1) le pH acide déclenche une modification conformationnelle de la protéine HA permettant la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane de l'endosome, créant un pore par lequel il y aura relargage des RNPs dans le cytoplasme de la cellule hôte (Stegmann et al., 2000), 2) des ions H⁺ de l'endosome sont injectés dans la particule virale *via* le canal ionique M2. Grâce à cette

acidification via le canal M2, les RNPs sont relargués dans le cytoplasme (Martin et al., 1991). Ceux-ci sont amenés jusqu'au noyau de la cellule grâce aux signaux de localisation nucléaires (NLSs). Ces signaux sont portés par le complexe vRNP comprenant la protéine NP et les polymérases PB1, PB2 et PA (Cros et al., 2003). Le noyau est le lieu de synthèse de l'ARN viral. L'ARN viral influenza A n'est pas directement codant car de polarité négative, une ARN polymérase ARN-dépendante (composant du complexe RNP) est donc nécessaire. Cette polymérase va utiliser l'ARN de polarité négative pour synthétiser d'une part des ARNm (pour la synthèse des protéines virales) et d'autre part l'ARN complémentaire (ARNc) (intermédiaire à partir duquel la polymérase pourra transcrire plus de copies du génome viral) (Bouvier et al., 2008 ; Cros et al., 2003). L'ARNm viral possède une coiffe à l'extrémité 5' et une queue poly(A) à l'extrémité 3' (Li et al., 1994 ; Robertson et al., 1981). Afin d'avoir une coiffe au niveau de son ARNm viral, le virus utilise ses protéines PB1 et PB2 qui vont « voler » la coiffe des transcrits d'ARNm de l'hôte afin d'initier sa synthèse d'ARNm viral (Krug et al., 1981). La sortie du noyau des segments d'ARN viraux est réalisée par les protéines M1 et NS2 (complexe RNP) (Cros et al., 2003). Les protéines d'enveloppe HA, NA et M2 sont synthétisées au niveau des ribosomes liés au réticulum endoplasmique, où elles vont être repliées et transportées à l'appareil de Golgi pour y subir des modifications post-traductionnelles. Ces trois protéines ont des signaux au niveau apical qui leur permettent de se diriger vers la membrane cellulaire pour l'assemblage du virus (Shaw et al., 2007). Les 8 segments d'ARN viral sont essentiels pour la bonne formation des virions (Fujii et al., 2003). Le bourgeonnement du virus serait initié à la membrane cellulaire par l'accumulation de la protéine M. Quand le nouveau virion est prêt, la protéine HA est encore attachée à l'acide sialique de la cellule jusqu'à sa libération, grâce à la capacité de clivage de l'acide sialique de la protéine NA (Zheng et al., 2013 ; Neumann et al., 2000 ; de Castro Martin et al., 2017).

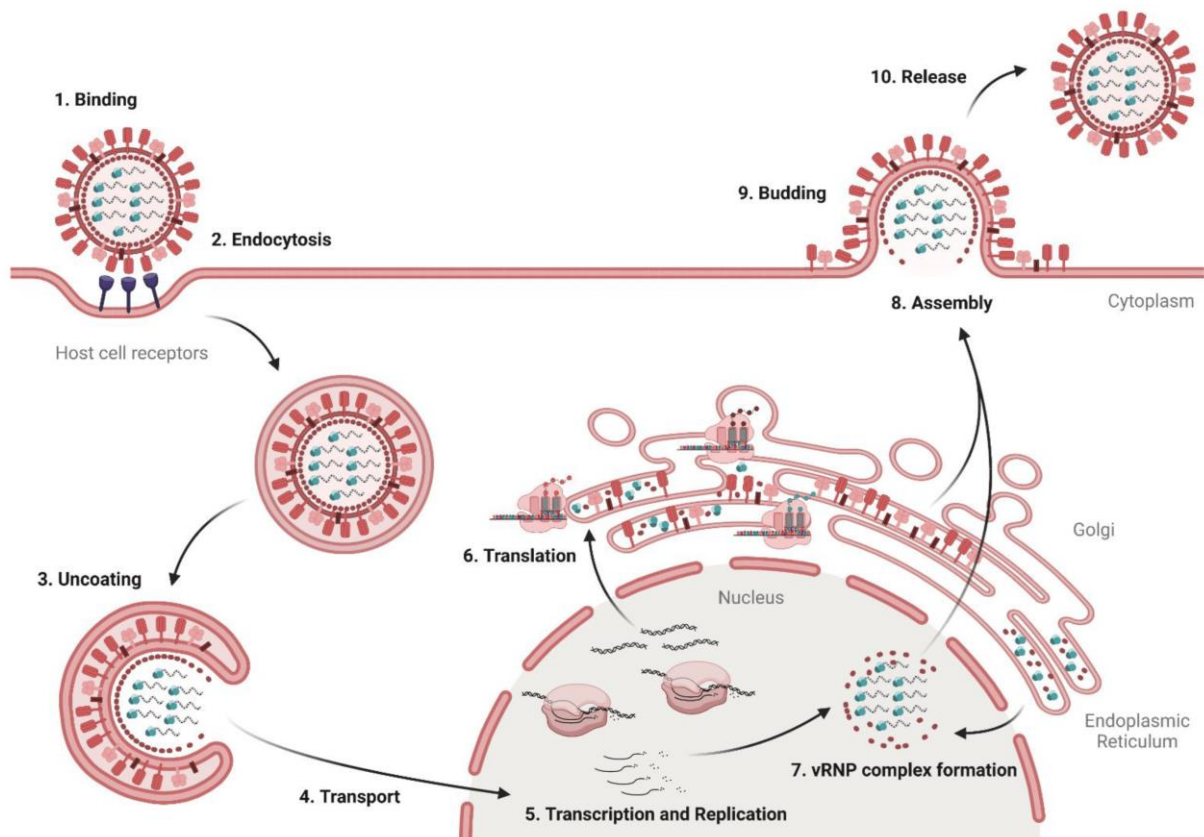


Figure 5 : Cycle de réplication du virus influenza A.

Le schéma représente les différentes étapes du cycle viral des virus influenza A. 1 : Liaison du virus (*binding*), 2 : Endocytose (*endocytosis*), 3 : Libération des protéines virales dans le cytosol (*uncoating*), 4 : Transport dans le noyau (*transport*), 5 : Transcription et réplication (*transcription and replication*), 6 : Traduction (*translation*), 7 : Formation du complexe vRNP (*vRNP complex formation*), 8 : Assemblage (*assembly*), 9 : Bourgeonnement (*budding*), 10 : Libération des nouveaux virions (*release*). Tiré d'Eichberg et al., 2022.

d. Tropisme cellulaire et tissulaire

Le virus influenza va tout d'abord infecter les voies respiratoires où il va s'attacher, envahir et se répliquer dans les cellules épithéliales. De nombreuses études montrent que le virus influenza peut être retrouvé (et pourrait se répliquer) hors du système respiratoire. En effet du matériel viral a été détecté dans de nombreux types cellulaires ainsi que dans de nombreux tissus.

Ce tropisme cellulaire et tissulaire est résumé dans les **Tableau 1** et **Tableau 2** situés ci-dessous.

Tableau 1 : Tropisme cellulaire des virus influenza de type A.

Les différents types cellulaires permissifs à l'IAV sont indiqués, avec les souches virales étudiées, l'état du cycle viral et l'espèce d'origine des cellules.

Cellules	Matériel viral détecté	Souche virale	Cycle viral	Espèces	Références
Astrocytes	Antigène NP RT-qPCR Virus (TCID ₅₀)	H7N1 H1N1	Complet (selon souche)	Poulet Homme	Chaves et al., 2011; Ng et al., 2010 et 2018
Cardiomyocytes	Antigène NP Virus-GFP	H5N1 H7N7 H1N1 mutant H1N1	Complet*	Poulet Souris Homme Rat	Filgueiras-Rama et al., 2021; Kenney et al., 2022; Suarez et al., 1998; Van Riel et al., 2009
Cellules dendritiques (conventionnelles et plasmacytoïdes)	ARN viral RT-qPCR Marquage intracellulaire anti-IAV HA Antigène NP RT-qPCR Virus (PFU)	H5N7 H1N1 H7N7 H2N2 H3N2 H5N1	Incomplet (pas de production de virions)	Souris Homme	Hao et al., 2008; Hemann et al., 2016; López et al., 2000; Thitithyanont et al., 2007; VanOosten Anderson et al., 2010; Vogel et al., 2010
Cellules endothéliales	Antigène NP RT-qPCR Virus (TCID ₅₀)	H7N1 H7N7 H3N2	Complet*	Poulet Homme	Armstrong et al., 2012; Chaves et al., 2011 et 2014; Van Riel et al., 2009
Cellules épithéliales (voies respiratoires, cerveau, intestins, rein)	Antigène NP ARN viral Virus (FFU) RT-qPCR	H7N1 H3N2 H1N1 H5N1	Complet*	Furet Homme Porc Singe Chien	Chaves et al., 2011; Hemann et al., 2016; Li et al., 2009; Richard et al., 2020; Wu et al., 2016
Cellules NK	Protéine M2 Antigène NP	H1N1	Complet*	Souris Homme	Guo et al., 2009; Mao et al., 2009
Eosinophiles	Antigène NP Antigène PB1	H1N1	Complet*	Souris	Samarasinghe et al., 2017
Lymphocytes (T et B)	RT-qPCR Autoradiogrammes Antigène NP	H1N1 H5N1	?	Homme Souris	Hufford et al., 2012; Li et al., 2009; Mock et al., 1987
Monocytes Macrophages	Antigène NP Antigène HA Marquage fluorescent Marquage anti-IAV Virus (PFU) RT-qPCR Autoradiogrammes	H3N2 H5N1 H1N1	Incomplet (non réplicatif)	Homme Souris Poulet	Carmona et al., 2011; Hoeve et al., 2012; Li et al., 2009; Mock et al., 1987; Muramoto et al., 2006; Reading et al., 2000; Suarez et al., 1998; Thitithyanont et al., 2007; Wells et al., 1978

Introduction – Chapitre I

Neurones	Antigène NP Antigène M1 RT-qPCR Virus (TCID50)	H7N1 H1N1 H5N1 H2N3 H7N9	Complet (selon souche)	Poulet Souris Homme Rat	Chaves et al., 2011 et 2014; Landreau et al., 2012; Li et al., 2009; Marreiros et al., 2020 ; Ng et al., 2010 et 2018 ; Schlesinger et al., 1989 ; Suarez et al., 1998
Neutrophiles	Antigène ARN viral	H1N1	?	Souris	Hufford et al., 2012
Préadipocytes Adipocytes	Antigène HA ARN viral Marquage fluorescent	H3N2 H1N1	Incomplet (pas de production de virions)	Souris Homme	Ayari et al., 2020; Bouwman et al., 2008

Complet* : pas d'information sur la production de virions, le virus est répliatif

Tableau 2 : Tropisme tissulaire des virus influenza de type A.

Les différents tissus pouvant contenir des IAVs lors d'une infection sont indiqués, ainsi que les souches d'IAV, l'état du cycle cellulaire et les espèces concernées. Démonstration indirecte : la génération de centres germinatifs dans les différents tissus suggère la présence d'antigène viral d'après les auteurs.

Organe/tissu	Matériel viral détecté	Souche virale	Cycle viral	Espèces	Références
Amygdales (Palatines)	Virus (TCID50, FFU, PFU) Antigène NP	H1N1 H3N2 H5N1 H7N7 H5N2	Complet*	Furet Macaques	Brand et al., 2012; Kobasa et al., 2007
Cerveau	Antigène NP Antigène M1 Virus (TCID50, FFU, EID50) ARN viral	H5N1 H1N1 H7N1 H3N2 H7N7 H5N2 H5N3	Complet (selon souche +/- répliatif)	Furet Poulet Homme Souris Marmoset	Brand et al., 2012; Chaves et al., 2011 et 2014; Fislová et al., 2009; Hosseini et al., 2018; Ito et al., 2002; Iwatsuki-Horimoto et al., 2018; Muramoto et al., 2006; Schlesinger et al., 1989; Simon et al., 2013; Vogel et al., 2010; Wibawa et al., 2013

Introduction – Chapitre I

Cœur	Virus (TCID ₅₀ , PFU) NEP (ARNm) Antigène NP EID ₅₀ Immunofluorescence RT-PCR	H1N1 et H1N1 mutant H5N1 H3N2 H7N7	Complet*	Furet Souris Macaque Marmoset Poulet	Brand et al., 2012; Filgueiras-Rama et al., 2021; Fislová et al., 2009; Iwatsuki- Horimoto et al., 2018; Kenney et al., 2022; Kobasa et al., 2007; Kotaka et al., 1990; Muramoto et al., 2006; Suarez et al., 1998; Van Riel et al., 2009; Wibawa et al., 2013
Foie	Virus (TCID ₅₀ , PFU) Antigène NP	H1N1 H5N1 H7N2 H3N2 H7N7	Complet*	Furet Souris Marmoset Poulet	Brand et al., 2012; Fislová et al., 2009; Iwatsuki-Horimoto et al., 2018; Muramoto et al., 2006; Paget et al., 2012; Zhang et al., 2019
Ganglions lymphatiques (trachéo-bronchial, médiastinal, péri- bronchial)	Antigène NP Virus (TCID ₅₀ , FFU) Démonstration indirecte* RT-qPCR	H1N1 H3N2 H5N1 H2N2 H7N7 H5N2	Complet*	Furet Souris	Boyden et al., 2012; Brand et al., 2012; Turner et al., 2013; VanOosten Anderson et al., 2010; Vogel et al., 2010
Glandes surrénales	Virus (TCID ₅₀)	H5N1	Complet*	Furet Poulet	Brand et al., 2012; Suarez et al., 1998
Intestins	Virus (TCID ₅₀) ARN viral Antigène NP EID ₅₀ RT-qPCR	H5N1 H3N2 H2N2/H3N2 H5N3 H7N7	Complet*	Furet Homme Canard Marmoset Poulet	Brand et al., 2012; Hatta et al., 2002; Hirose et al., 2016; Ito et al., 2002; Iwatsuki- Horimoto et al., 2018; Shu et al., 2010; Suarez et al., 1998; Van Riel et al., 2009; Webster et al., 1978
Nez	Antigène NP Virus (TCID ₅₀)	H3N2 H1N1 H5N1 H7N1	Complet	Furet Poulet Homme	Brand et al., 2012; Chaves et al., 2011; Richard et al., 2020
Pancréas	Virus (EID ₅₀)	H5N1 H5N3 H7N7	Complet*	Poulet	Ito et al., 2002; Van Riel et al., 2009

Introduction – Chapitre I

Poumons	Antigène NP ARN viral Virus (PFU, FFU, EID50 et marquage anti LAV) RT-PCR RT-qPCR	H1N1 H3N2 H5N1 H7N2 H7N7 H5N2 H5N3	Complet	Furet Souris Homme Macaque Marmoset Poulet	Ayari et al., 2020; Brand et al., 2012; Fislová et al., 2009; Harms et al., 2010; Horsfall et Lennette 1940; Ito et al., 2002; Iwatsuki-Horimoto et al., 2018; Keeler et al., 2018; Kobasa et al., 2007; Liu et al., 2015a; Muramoto et al., 2006; Tavares et al., 2017; Van Riel et al., 2009; Vogel et al., 2010; Wibama et al., 2013; Zhang et al., 2019a
Rate	Virus (TCID50, PFU, FFus), immunomarquages) Démonstration indirecte* RT-qPCR	H5N1 H1N1 H3N2 H5N2 H7N7	Complet*	Furet Souris Macaque Marmoset Poulet	Boyden et al., 2012; Brand et al., 2012; Fislová et al., 2009; Iwatsuki-Horimoto et al., 2018; Kobasa et al., 2007; Muramoto et al., 2006; Turner et al., 2013; Van Riel et al., 2009; Vogel et al., 2010
Reins	Virus (TCID50, EID50) ARN viral RT-PCR Antigène NP	H5N1 H3N2 H1N1 H4N8 H7N7 H5N3	Complet*	Furet Souris Marmoset Homme Poulet	Brand et al., 2012; Carmona et al., 2011; Fislová et al., 2009; Ito et al., 2002; Iwatsuki-Horimoto et al., 2018; Muramoto et al., 2006; Suarez et al., 1998; Swayne et Slemons et al., 1992; Van Riel et al., 2009
Thymus	RT-PCR Virus (FFU) RT-qPCR	H3N2 H1N1 H5N2 H5N1 H7N7	Complet*	Souris Poulet	Fislová et al., 2009; Liu et al., 2015a; Vogel et al., 2010; Wibawa et al., 2013
Tissus adipeux blancs (SCAT>VAT)	Antigène HA	H3N2 H5N1	Incomplet	Souris	Ayari et al., 2020; Nishimura et al., 2000
Trachée	Antigène NP ARN viral Virus (PFU)	H1N1 H5N1	Complet	Furet Souris Macaque Marmoset	Brand et al., 2012; Iwatsuki-Horimoto et al., 2018; Kamiya et al., 2020; Kobasa 2007

Complet* : pas d'information sur la production de virions, le virus est répliatif

2. Virus SARS-CoV-2

a. Généralités

Le SARS-CoV-2 est un virus de la famille des Coronaviridae qui appartient au sous-ordre des *Cornidovirineae* et à l'ordre des *Nidovirales* (Kumar et al., 2020). La sous-famille des *Coronavirinae* inclut quatre genres : *Alphacoronavirus* (α -CoV), *Betacoronavirus* (β -CoV), *Deltacoronavirus* (δ -CoV) et *Gammacoronavirus* (γ -CoV) (Zhou et al., 2020). Des études sur l'évolution des coronavirus ont montré que les genres α et β proviennent des chauves-souris et des rongeurs alors que les genres γ et δ proviennent d'espèces d'oiseaux (Ge et al., 2017). Le séquençage du génome viral a permis de déterminer que le virus SARS-CoV-2 est identique à 75-80% au SARS-CoV et encore plus à d'autres coronavirus de chauves-souris (Zhou et al., 2020a) (**Figure 6**).

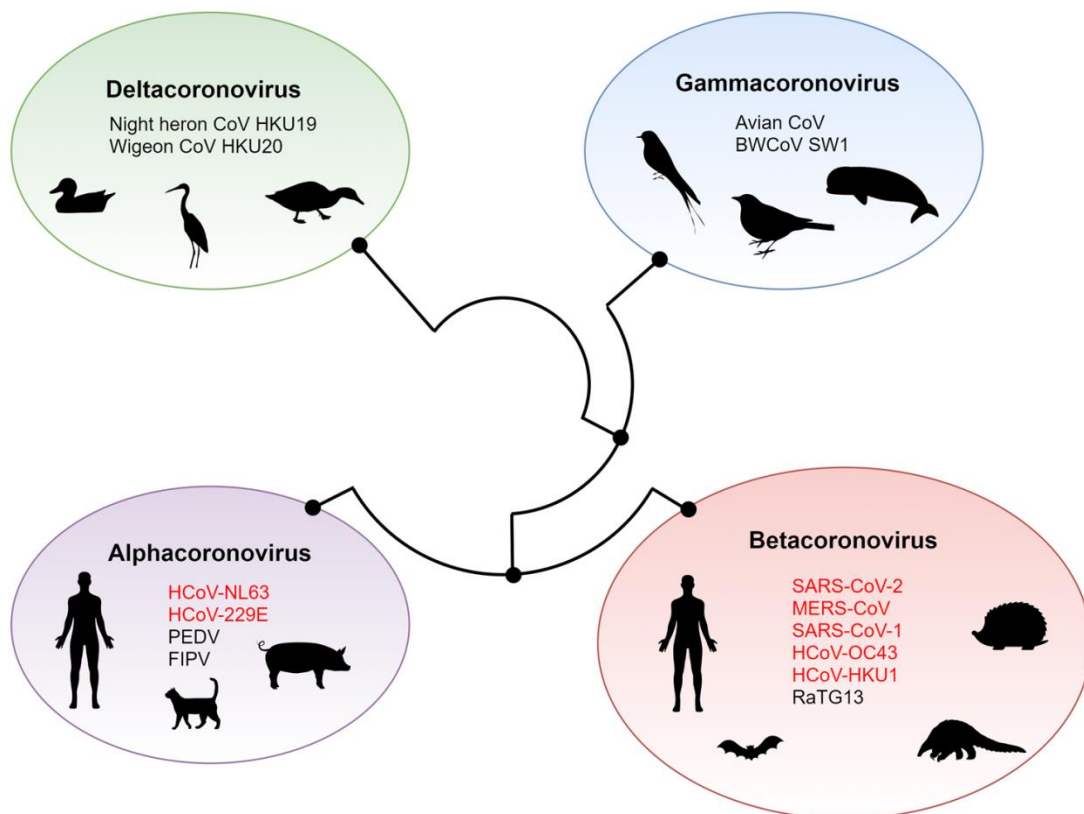


Figure 6 : Les quatre genres de coronavirus, leur évolution et leurs hôtes.
Adapté de Singh et Yi, 2021.

b. Morphologie et structure

La taille des virions varie entre 50 et 200nm. La plupart du temps les virions ont une forme sphérique mais parfois ils présentent des formes pléomorphes ou ovales (Grudlewska-Buda et al., 2021). Le génome consiste en un seul brin d'ARN de polarité positive et d'une longueur de 25 à 32kb, le plus long génome de la famille des virus à ARN. Ce génome comprend de 6 à 11 ORF (*Open Reading Frame* ou cadre de lecture ouvert). Le premier ORF contient environ 67% du génome et code 15 protéines non structurales alors que les autres ORF codent pour des protéines accessoires et de structure. Les protéines non structurales comprennent la protéase de type papaine, la protéase de type chymotrypsine, l'ARN polymérase ARN-dépendante et l'hélicase (Kumar et al., 2020). Les quatre principales protéines de structure sont la glycoprotéine de surface spike (S), la protéine de nucléocapside (N), la protéine de membrane (M) et protéine d'enveloppe (E). La protéine S est composée de deux sous-unités : la sous-unité S1 permettant l'association avec la cellule hôte et la sous-unité S2 permettant l'endocytose des virions. La protéine E participe à la formation des nouveaux virions.

c. Cycle de réplication

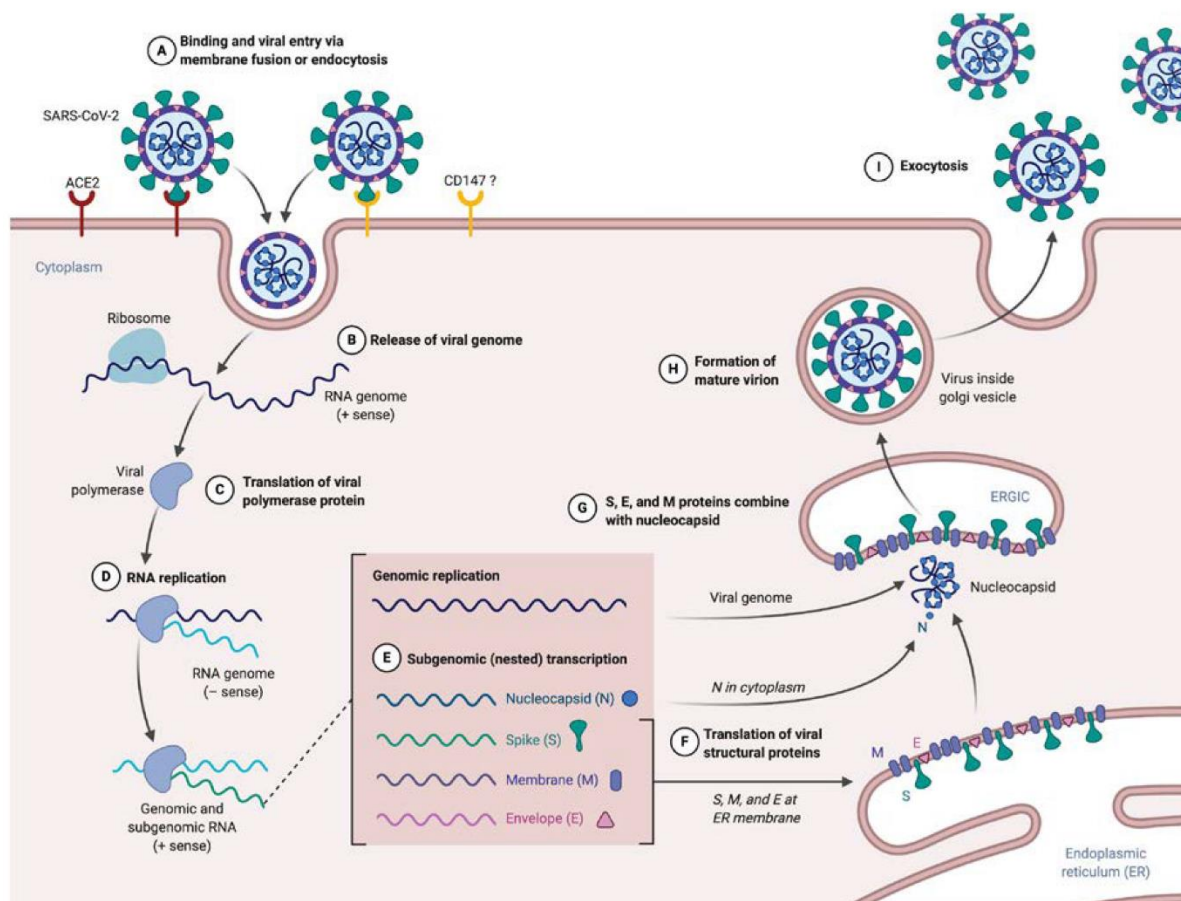


Figure 7 : Cycle de réplication du SARS-CoV-2.

Le schéma représente les différentes étapes du cycle viral du SARS-CoV-2. (A) Liaison et entrée du virus via la fusion des membranes ou l'endocytose ; (B) Libération du génome viral ; (C) Traduction de la polymérase virale ; (D) Réplication de l'ARN ; (E) Traduction des ARN subgénomiques ; (F) Traduction des protéines structurales virales ; (G) Association des protéines S, E et M à la nucléocapside ; (H) Formation d'un nouveau virion ; (I) Exocytose. S : Spike ; M : Membrane ; E : Enveloppe. Tiré de Lebeau et al., 2020.

Ainsi que montré **Figure 7**, l'amorçage de la protéine S par les protéases de la cellule hôte permettent l'entrée du coronavirus dans les cellules hôtes. Le récepteur ACE2 (*Angiotensin-Converting Enzyme 2*) est essentiel pour l'internalisation et les protéases à sérine TMPRSS2 (*Transmembrane protease serine 2*) sont essentielles pour le clivage protéolytique de la protéine spike, ce qui entraîne son activation (Hoffmann et al., 2020). ACE2 est exprimée dans de nombreux tissus humains autres que les poumons suggérant que le virus peut infecter d'autres tissus (Li et al., 2020). La liaison entre la protéine spike et ACE2 résulte en des changements conformationnels au niveau de la protéine spike ce qui permet la fusion de la protéine virale d'enveloppe avec la membrane cellulaire. L'ARN viral est libéré dans le

cytoplasme de la cellule hôte où va s’ensuivre la réplication du virus. Le virus va détourner les machineries cellulaires de traduction de protéines de la cellule hôte. L’ARN viral est traduit par les ribosomes. Dans une phase précoce, deux polyprotéines (pp1a et pp1b) ayant une activité protéase vont être générées puis vont s’auto-clivées afin de donner plusieurs protéines non structurales. Ces protéines, dont l’ARN polymérase ARN-dépendante ou réplacase (RdRp), vont former le complexe réplacase-transcriptase (CRT) ayant la capacité de multiplier le génome viral. Des transcrits viraux sont ainsi produits et permettent la production des protéines structurales M, E, S et N. L’assemblage des virions se fait grâce à l’interaction entre l’ARN viral et les protéines se trouvant à la surface du réticulum endoplasmique et de l’appareil de Golgi. Les nouveaux virions formés sont libérés à l’extérieur de la cellule hôte par exocytose (Lebeau et al., 2020).

d. Tropisme cellulaire et tissulaire

Le SARS-CoV-2 cible essentiellement les poumons. Cependant le virus est responsable du dysfonctionnement de plusieurs organes ce qui suggère que le tropisme cellulaire et tissulaire du SARS-CoV-2 est plus vaste et complexe. Il existerait une corrélation entre le tropisme cellulaire et tissulaire du SARS-CoV-2 et la distribution d’ACE2 (Liu et al., 2021).

Le tropisme cellulaire et tissulaire du SARS-Cov-2 est résumé dans le **Tableau 3** situé ci-dessous.

Tableau 3 : Tropisme cellulaire et tissulaire SARS-CoV-2.

Organe/tissu/cellule	Matériel viral détecté	Espèces	Références
Cellules dendritiques	Nucléocapside	Homme	Zheng et al., 2021a
Cellules épithéliales (ciliées, sécrétrices, squameuses)	ARN viral	Homme	Ren et al., 2021a; Delorey et al., 2021
Cellules NK	ARN viral	Homme	Ren et al., 2021a; Delorey et al., 2021
Cerveau	ARN viral	Homme	Puelles et al., 2020
Cœur	Protéine spike ARN viral Nucléoprotéine	Homme	Liu et al., 2021; Puelles et al., 2020; Robertson et al., 2020; Perez-Bermejo et al., 2021; Bian et al., 2020
Estomac/organoïdes	ARN viral Nucléocapside dbARN	Homme	Bian et al., 2020; Giobbe et al., 2021

Introduction – Chapitre I

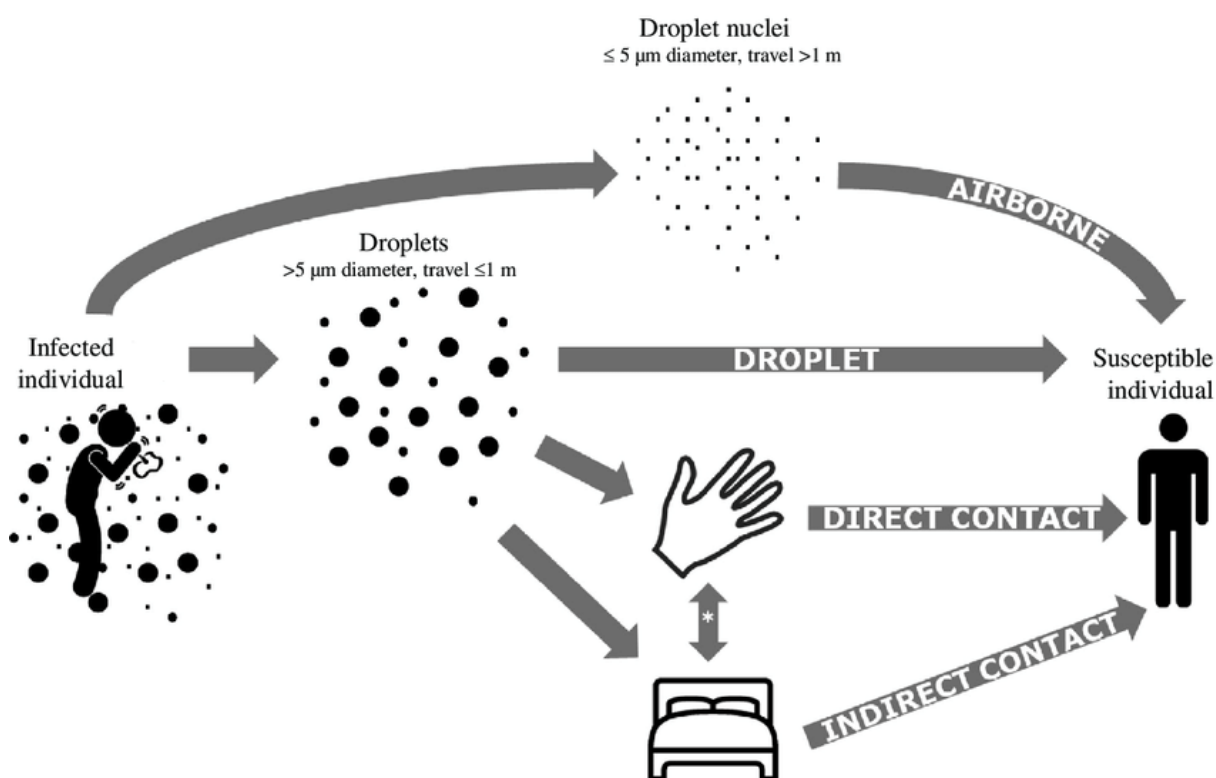
Foie/vésicule biliaire	ARN viral	Homme	Puelles et al., 2020; Bian et al., 2020
Ganglions lymphatiques	Nucléocapside ARN viral Particules (microscopie électronique)	Homme	Feng et al., 2020; Xiang et al., 2021; Bian et al., 2020
Intestins	Protéine spike Nucléocapside	Homme	Liu et al., 2021; Lehmann et al., 2021
Lymphocytes B/T	ARN viral Cytométrie, WB, immunofluorescence (nucléoprotéine)	Homme	Ren et al., 2021a ; Delorey et al., 2021 ; Shen et al., 2022
Macrophages/monocytes	Protéine spike Nucléocapside ARN viral	Hamster doré Homme	Bogard et al., 2023; Junqueira et al., 2022; Rodrigues et al., 2021; Zheng et al., 2021a; Ren et al., 2021; Delorey et al., 2021; Codo et al., 2020
Neutrophiles	ARN viral	Homme	Ren et al., 2021a
Pancréas	Protéine spike Nucléocapside	Homme	Liu et al., 2021; Müller et al., 2021
Poumons	Protéine spike ARN viral Virus Nucléoprotéine	Homme	Liu et al., 2021; Puelles et al., 2020; Evangelou et al., 2022; Hui et al., 2020; Rodrigues et al., 2021; Delorey et al., 2021
Rate	Nucléocapside ARN viral	Homme	Feng et al., 2020; Xiang et al., 2021; Bian et al., 2020
Reins	ARN viral Protéine virale Nucléoprotéine	Homme	Puelles et al., 2020; Chen et al., 2021; Bian et al., 2020
Tissu adipeux blanc	ARN viral Virions	Homme Hamster doré	Bogard et al., 2023; Saccon et al., 2022; Zickler et al., 2021; Colletuori et al., 2022
Trachée/Pharynx	Protéine spike ARN viral	Homme	Liu et al., 2021; Puelles et al., 2020; Bian et al., 2020

III. La grippe et la COVID-19

1. La grippe

a. Modes de transmission et contagion

La grippe est une infection respiratoire aiguë contagieuse pouvant mener à des symptômes plus ou moins sévères voire jusqu'à la mort dans certains cas. La grippe est toujours une préoccupation majeure de santé publique. A chaque épidémie saisonnière, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) estime qu'il y a environ 3 à 5 millions cas sévères et environ 290 000 à 650 000 décès liés à des défaillances respiratoires (WHO 2023). Le virus peut être transmis de quatre manières principales : par contact direct (physique), par contact indirect (vecteur passif, surface touchée par une personne infectée), par grosses gouttelettes (éternuements, toux) et par aérosols (fines gouttelettes) (Leung et al., 2021 ; Ghebrehewet et al., 2016) (**Figure 8**).



* Transmission routes involving a combination of hand & surface = indirect contact.

Figure 8 : Modes de transmission du virus influenza: gouttelettes, aéroporté, contact direct et contact indirect
(Contact indirect : voies impliquant une combinaison des mains et d'une surface).
Tiré d'Otter et al., 2016.

Le virus influenza peut être détecté chez les personnes infectées un jour avant le début des symptômes et jusqu'à cinq à sept jours après le début de la maladie. Le pic de contagion se trouve vers trois quatre jours de symptômes (CDC 2022). Cependant dans certains cas la contagion peut durer plus longtemps comme chez les enfants, les personnes immunodéprimés et les personnes souffrant d'obésité (CDC 2022, Maier et al., 2018).

b. Symptômes et complications

Divers symptômes peuvent être associés à la grippe (allant de l'absence de symptômes à la manifestation de symptômes sévères pouvant entraîner le décès). Les cas de grippe peu sévères et sans complications présentent plusieurs symptômes : fièvre, malaise, myalgie, mal de tête, toux sèche, douleurs musculaire et articulaire, gorge irritée, nez qui coule. Il est également possible de retrouver des symptômes gastrointestinaux comme les nausées, les vomissements et les diarrhées (Minodier et al., 2015 ; Monto et al., 2000) (**Figure 9**).

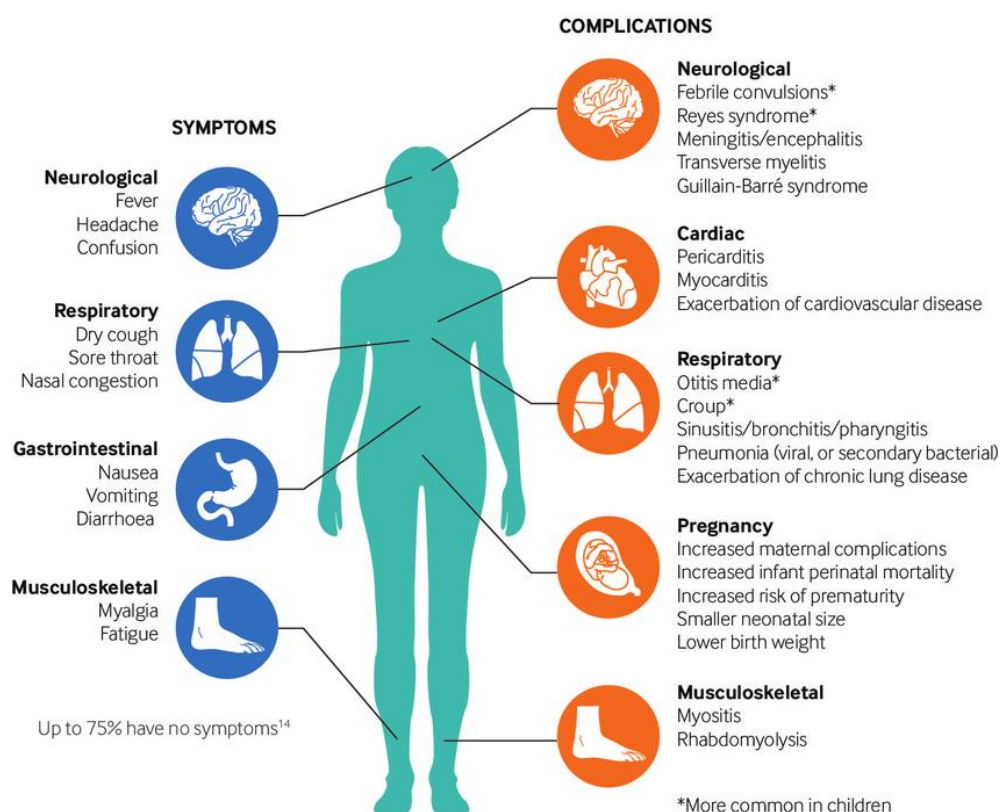


Figure 9 : Symptômes et complications lors d'une infection à influenza. Une infection à influenza sévère est définie comme étant une infection nécessitant une hospitalisation. Tiré de Ghebrehewet et al., 2016.

- Il y a des complications pulmonaires suite à la grippe, notamment des trachéites, des bronchites et des pneumonies (Rothberg et al., 2010). Les pneumonies d'origine bactérienne sont dues à une infection bactérienne secondaire (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*) qui va augmenter la morbidité et la mortalité lors de l'infection à influenza. La grippe espagnole de 1918 a entraîné plus de 50 millions de décès dont plus de 95% étaient dus à une co-infection bactérienne (Morens et al., 2008). Lors de l'infection à IAV, le virus infecte et tue des cellules hôtes, l'épithélium de surface va être endommagé, moins détecter les pathogènes, moins produire de peptides antimicrobiens, moins se réparer et être plus permissif aux bactéries (Smith et al., 2014).

- Il peut également y avoir des complications extra-pulmonaires suite à la grippe. En effet, bien que l'infection à IAV soit considérée comme se limitant au système respiratoire, des études récentes suggèrent que des organes hors des voies respiratoires puissent également être atteints. Cependant, il reste à définir si ces complications sont une conséquence directe de l'infection, une maladie systémique ou un choc systémique, ou l'exacerbation d'un problème déjà présent avant l'infection (Sellers et al., 2017 ; Keilich et al., 2019). La liste des complications est présentée ci-dessous :

- Cardiaques : il y a une augmentation du nombre de décès dus à des problèmes cardiovasculaires lors des épidémies grippales (défaillance cardiaque, cardiopathie ischémique aiguë, myocardite aiguë) (Warren-Gash et al., 2012).
- Neurologiques : encéphalites, encéphalopathie, syndrome de Guillain-Barré, syndrome de Reye, syndromes Parkinsoniens, narcolepsie (Goenka et al., 2014).
- Musculo-squelettiques : myalgies, rhabdomyolyse (dégradation du tissu musculaire squelettique), myosites.
- Oculaires : conjonctivite, rétinopathies, syndrome d'effusion uvéale, névrite optique. Le virus influenza peut directement envahir la conjonctive.
- Rénales : lésion rénale aiguë, glomérulonéphrite aiguë, syndrome néphrotique idiopathique, néphrite tubulo-interstitielle aiguë.
- Hépatiques : les complications hépatiques dues à l'infection à IAV sont rares.
- Hématologiques : thromboses, purpura thrombocytopénique thrombotique, syndrome hémolytique et urémique, syndrome hémophagocytaire.

- Endocriniennes : des complications du diabète (acidocétose diabétique, coma non cétotique hyperglycémique-hyperosmolaire).

c. Populations à risque

Tout le monde peut être infecté par le virus influenza même les personnes en bonne santé et des problèmes graves peuvent se présenter chez tout le monde. Cependant, certaines populations sont plus à risque de développer de sérieuses complications. Ces populations comprennent les personnes de 65 ans et plus, les personnes avec des maladies chroniques (e.g., asthme, diabète, problèmes cardiaques, pulmonaires, rénaux, métaboliques, neurodéveloppementaux, hépatiques et hématologiques), les individus en conditions immunodépressives (comme les personnes infectées par le VIH/SIDA, subissant une chimiothérapie ou recevant des stéroïdes), ainsi que les femmes enceintes, et les enfants de moins de 5 ans (particulièrement ceux âgés de moins de 2ans) (CDC 2022, WHO 2023).

Il est important de noter que l'**âge** (< 5 ans et > 65 ans) est le premier facteur de risque lors des épidémies saisonnières de grippe. Les personnes âgées (≥ 65 ans) notamment, sont plus sensibles et à risques plus élevés de complications et de décès lors de l'infection à IAV. Cette sévérité est due à plusieurs facteurs dont la présence de comorbidités, des fonctions pulmonaires altérées, un défaut de mise en place et de maintien de la mémoire immunologique et une dysrégulation des réponses immunes innées et adaptatives due au vieillissement (immunosénescence), une augmentation des réactions auto-immunes et une inflammation tissulaire et systémique chronique, dont nous parlerons dans le Chapitre III (Chinn et al., 2012; Fulop et al., 2018). La réponse immune en général est diminuée et moins efficace ce qui expliquerait la réactivité réduite des personnes âgées à la vaccination (Nakaya et al., 2015).

Les bébés de moins de 6 mois sont également à risques plus élevés de complications et de décès lors d'une infection à IAV. (Shang et al., 2018). Chez les nouveau-nés et les jeunes enfants, le risque est dû à leur système immunitaire naïf, la réactivité de leur réponse immune qui est altérée et l'absence de vaccins efficaces pour cette tranche d'âge. Il y a des déficiences au niveau des systèmes immunitaires inné et adaptatif avec par exemple une diminution dans la qualité et la quantité des réponses humorales et cellulaires (Alexander-Miller et al., 2020).

Les **comorbidités** sont responsables de la plus forte susceptibilité de développer des formes sévères de grippe. On peut citer le diabète, l'obésité, les pathologies cardiaques et rénales, l'immunodépression (greffes, cancer, SIDA). Un autre cas qui peut être cité est la grossesse. En effet durant le troisième trimestre de grossesse les femmes enceintes sont trois à quatre fois plus susceptibles d'être hospitalisées (Oseghale et al., 2022a).

Le **poids corporel** est également un facteur de risque de développer une forme sévère de grippe. Le surpoids correspond à un indice de masse corporelle (IMC) entre 25 et 30 et l'obésité correspond à un IMC >30. Selon l'OMS en 2016 plus de 1,9 milliards de personnes (≥ 18 ans) étaient en surpoids et parmi celles-ci 650 millions étaient obèses (WHO 2021). L'obésité est associée avec une sévérité plus importante de l'infection, une émission de particules virales plus élevée et plus longue dans l'air expiré et une excrétion virale prolongée (Honce et al., 2020; Maier et al., 2018). Les personnes obèses présentent également des réponses antivirales retardées et atténuées et un mauvais rétablissement (Milner et al., 2015; Green et al., 2017). L'efficacité des antiviraux et des vaccins est réduite dans cette population (Honce et al., 2019). Tout comme les personnes en surpoids, les personnes maigres (IMC < 18,5) sont également à risque plus élevé de développer des formes sévères de grippe (Moser et al., 2018). La présence d'une quantité trop importante de tissu adipeux (obésité) et la présence de trop peu ou l'absence de tissu adipeux (anorexie, lypodystrophie, maigreur) sont synonyme d'une plus forte sévérité de l'infection à influenza (Moser et al., 2018). L'obésité est également associée à certaines pathologies notamment au niveau pulmonaire comme l'apnée du sommeil (Jehan et al., 2017), l'asthme (Akerman et al., 2004) et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (Zewari et al., 2017). Ces pathologies associées sont des facteurs de risque pour le développement de formes sévères de l'infection à influenza (Dupont et al., 2022 ; Tsai et al., 2022 ; Liao et al., 2022).

d. Prévention et traitements

Le premier moyen pour traiter les infections par les virus influenza sont les antiviraux qui peuvent être prescrits sous différentes formes (pilules, liquide, poudre à inhaler, solution par intraveineuse). Ces antiviraux ont une action optimale lorsqu'ils sont pris au tout début de l'infection. Cependant ils peuvent être pris plus tard surtout

chez les personnes à plus haut risque de complications (CDC 2022). Différentes classes d'antiviraux sont utilisés. Les adamantanes (amantadine et rimantadine) interfèrent avec la protéine virale M2 et empêchent donc l'internalisation des particules virales. L'amantadine et la rimantadine sont efficaces à doses faibles contre les sous-populations du virus influenza A mais pas contre les virus influenza B (Abed et al., 2006). Cette classe d'antiviraux n'est plus prescrite car les souches d'influenza circulantes sont toutes résistantes (ECDC 2017). La seconde classe d'antiviraux anti-influenza comprend des inhibiteurs de la neuraminidase (NAIs) (oseltamivir, zanamivir, peramivir). Les NAIs ciblent le site actif de la neuraminidase. Ils inhibent le clivage des résidus d'acide sialique terminaux qui sont attachés aux glycoprotéines virales et aux glycolipides cellulaires, processus nécessaire à la libération de nouveaux virions. Le baloxavir est un inhibiteur de l'endonucléase et bloque ainsi la transcription du génome viral (fiche produit, CDC 2022).

La vaccination est un moyen de protection efficace contre l'infection par le virus influenza et les complications qui peuvent en découler. L'efficacité de la vaccination peut varier et dépend de plusieurs facteurs comme e.g. l'âge, l'état de santé général, le type de vaccin administré, les souches d'influenza circulantes, le degré de similarité entre les virus circulants et les virus inclus dans le vaccin. Les trois classes de vaccin commercialisées sont : les vaccins avec le virus inactivé, les vaccins avec le virus atténué et les vaccins recombinants. Les trois vaccins sont multivalents, ils contiennent des composants des virus influenza les plus susceptibles de circuler la saison suivante (CDC 2021, Houser et al., 2015).

2. La COVID-19

a. Modes de transmission et contagion

La COVID-19 (*Coronavirus Disease 19*) est une maladie infectieuse respiratoire causée par le virus SARS-CoV-2. Tout comme la grippe, les formes cliniques de la COVID-19 peuvent aller de formes asymptomatiques (Gao et al., 2021; Wiersinga et al., 2020) aux formes graves menant dans certains cas à la mort du patient. Le premier cas a été déclaré à Wuhan en Chine en décembre 2019. Cette pandémie est responsable de plus de 6 millions de décès dans le monde (Casella et al., 2023). Le virus SARS-CoV-2 peut être transmis par gouttelettes respiratoires par aérosols qui sont générés lors de la toux et des éternuements et *via* des matières/objets

contaminés (Azimi et al., 2021; Santarpia et al., 2020; Doremalen et al., 2020) (**Figure 10**). Ce qui différencie la transmission du SARS-CoV-2 de celles des autres virus respiratoires c'est que ce virus a la possibilité d'être transmis à partir d'individus asymptomatiques ou présymptomatiques (Furukawa et al., 2020; Birgand et al., 2022). La période d'incubation moyenne du SARS-CoV-2 est d'environ 5 jours et les symptômes apparaissent entre 2 et 14 jours (Lauer et al., 2020).

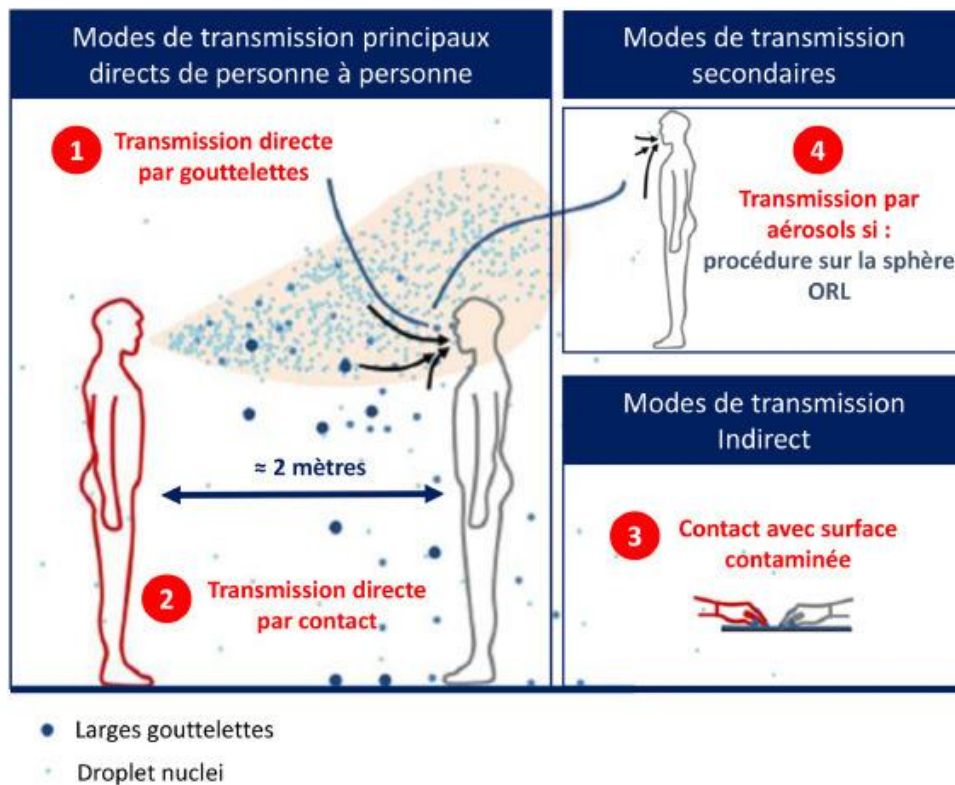


Figure 10 : Modes de transmission du SARS-CoV-2: transmission directe par gouttelettes, transmission directe par contact, contact avec surface contaminée, transmission par aérosols.

Tiré de Birgand et al., 2022.

b. Symptômes et complications

De nombreux symptômes peuvent être associés à la COVID-19 comme la fièvre, la toux, le malaise, la fatigue, l'essoufflement, des symptômes neurologiques, l'éternuement, les maux de gorge, les maux de tête, la diarrhée (da Rosa Mesquita et al., 2021) (**Figure 11**).

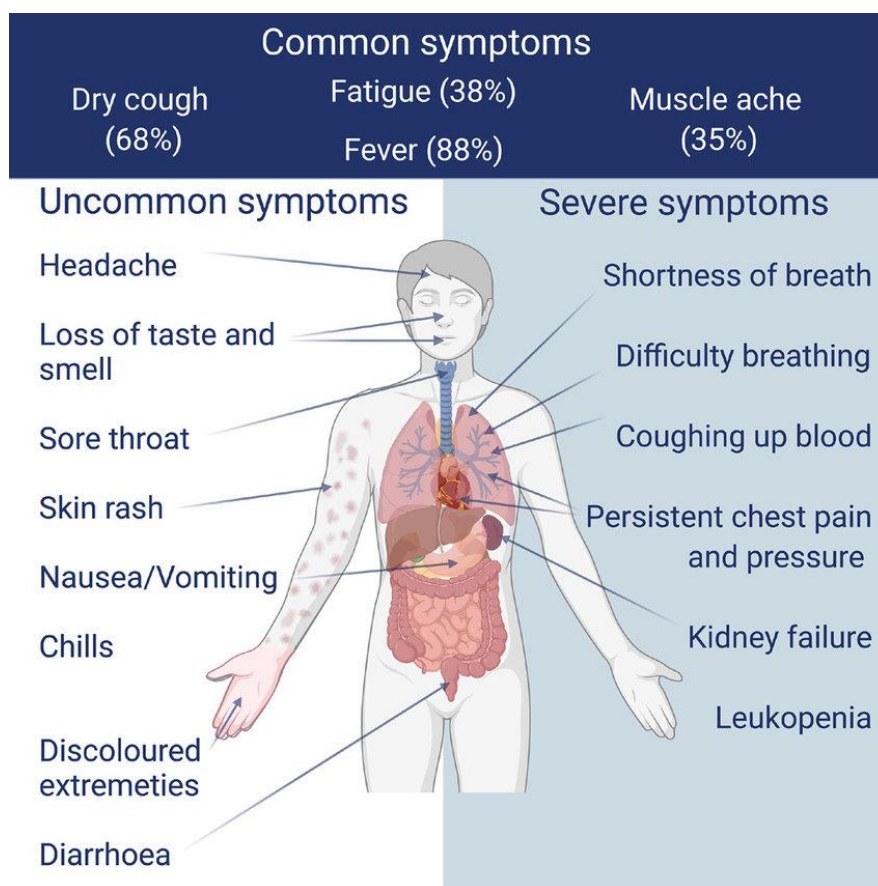


Figure 11 : Symptômes de la COVID-19.

Les symptômes les plus communs de la COVID-19 sont la fièvre (88%), la toux sèche (68%), la fatigue (38%) et les douleurs musculaires (35%). Les formes sévères de la COVID-19 peuvent mener au décès du patient. Tiré d’Inglis et al., 2021.

Il est commun de voir les patients infectés par le SARS-CoV-2 développer un syndrome de détresse respiratoire aiguë (ARDS) ; détresse respiratoire due à un œdème pulmonaire lésionnel (Henry et al., 2020; Vakili et al., 2020). 33% des patients hospitalisés développeraient un ARDS et presque 75% des patients admis en unité de soins intensifs ont un ARDS (Tzotzos et al., 2020). Parmi les complications fréquemment retrouvées, nous pouvons citer l’arythmie (Kochi et al., 2020), des lésions cardiaques, des troubles thrombotiques (Klok et al., 2020), des insuffisances cardiaques (Yancy et al., 2020) et des lésions rénales (Vakili et al., 2020).

c. Populations à risque

Certaines populations sont à plus haut risque de développer des formes sévères de la COVID-19. Parmi les facteurs de risque nous pouvons retrouver : l’âge (personnes âgées >65 ans), le sexe (les hommes sont plus susceptibles que les femmes),

l'immunosuppression, les problèmes neurologiques, les maladies cardiaques chroniques, le diabète, les maladies pulmonaires chroniques, les maladies rénales chroniques, l'asthme, l'hypertension (Docherty et al., 2020; Kim et al., 2021; Thakur et al., 2021; Zheng et al., 2020a; Banerjee et al., 2020; Fabião et al., 2022).

L'**âge** est l'un des premiers facteurs de risque de développer des formes graves de la COVID-19 et particulièrement les personnes âgées de plus de 65 ans qui représentent 80% des hospitalisations et qui sont à risque plus important de décès. Le taux de mortalité est le plus fort chez les patients âgés de plus de 80 ans (Bonanad et al., 2020 ; O'Driscoll et al., 2020). Le contrôle du taux viral par le système immunitaire est essentiel et permet de diagnostiquer la gravité des symptômes qui vont apparaître. Les personnes âgées ont un système immunitaire dysfonctionnel que ce soit en termes de reconnaissance du pathogène, de lancement de signaux d'alerte et de destruction élimination du pathogène (Mueller et al., 2020). De plus, la réactivité des vaccins est réduite chez les personnes âgées d'où la nécessité d'administrer des doses additionnelles et d'amplifier ces réponses (Collier et al., 2021).

d. Prévention et traitements

Différents traitements existent afin de lutter contre la COVID-19. Tout d'abord les antiviraux qui visent à bloquer la multiplication du SARS-CoV-2 après contamination et qui peuvent être administrés sous forme de comprimés ou par voie intraveineuse. Ils sont efficaces s'ils sont rapidement administrés après l'infection, dès l'apparition des premiers symptômes. Il existe tout d'abord l'association nirmatrelvir (bloquant la protéase 3CL) et ritonavir (diminuant le métabolisme du nirmatrelvir) (ou Paxlovid) (Fishbane et al., 2022 ; Najjar-Debbiny et al., 2022). Il existe également le remdésivir (Veklury) qui est utilisé en cas de contre-indication de l'utilisation de Paxlovid (Aschenbrenner et al., 2021). Les anticorps monoclonaux sont un deuxième mode de traitement de la COVID-19. Ces anticorps ont pour rôle de neutraliser le virus en se liant à la protéine spike (Manus et al., 2023) : le Evusheld (association des deux anticorps monoclonaux tixagévimab et cilgavimab) (Nguyen et al., 2022), le Xevudy (sotrovimab) (Gupta et al., 2022), le Regkirona (regdanvimab) (Jang et al., 2023), le Ronapreve (association des deux anticorps monoclonaux casirivimab et imdevimab) (O'Brien et al., 2021). L'administration de ces anticorps permet d'éviter l'apparition de formes graves de la COVID-19 (Manus et al., 2023).

La vaccination reste le moyen le plus efficace afin de prévenir contre l'infection par le SARS-CoV-2. Tout comme pour le virus influenza l'efficacité de la vaccination peut varier et dépend de plusieurs facteurs comme l'âge, l'état de santé général, le type de vaccin administré, les variants circulants (Wang et al., 2021). Différentes classes de vaccins sont actuellement commercialisés : les vaccins à ARNm codant la protéine spike (Comirnaty de Pfizer/BioNTech, mRNA-1273 de MODERNA), les vaccins à vecteur viral (AZD1222 d'AstraZeneca/Oxford, Ad26.COV2.21S de Janssen) (Torres-Estrella et al., 2022 ; Patel et al., 2022). Dans certaines régions du monde des vaccins à virus atténué et des vaccins contenant des sous-unités de la protéine spike sont utilisés (Torres-Estrella et al., 2022). Il est nécessaire de continuer à évaluer l'efficacité des vaccins face à l'émergence de nouveaux variants. L'administration de *boost* dans les années à venir est envisagée surtout chez les populations à haut risque comme les personnes âgées ou présentant certaines comorbidités. Le défi aujourd'hui est d'estimer le bénéfice de doses additionnelles soit du vaccin originel ou de vaccins adaptés aux nouveaux variants (Hogan et al., 2023). En effet les « anciens » vaccins ne sont pas toujours aussi efficaces contre les nouveaux variants (ex : la réponse immune est diminuée) (Alter et al., 2021).

IV. Fonctions immunes et métaboliques lors des infections au virus influenza A et au SARS-CoV-2

1. Immunité antigrippale

a. Immunité innée

Le système immunitaire inné est la première ligne de défense contre l'infection au virus influenza.

La barrière anatomique (peau, mucus) permet dans un premier temps d'empêcher l'infection des cellules épithéliales respiratoires. La première ligne de défense cellulaire contre le virus IAV et les premières cellules infectées sont les cellules épithéliales respiratoires, se trouvant au niveau de l'épithélium respiratoire (trachée, bronches, bronchioles) et du canal alvéolaire. L'épithélium respiratoire se protège de l'infection tout d'abord grâce à la clairance mucociliaire et ses protéines antimicrobiennes, et grâce aux cellules immunes associées à l'épithélium (Denney et

al., 2018a). Parmi ces protéines antimicrobiennes on peut citer les mucines qui constituent la couche de mucus et sont sécrétées par les cellules caliciformes, club et épithéliales alvéolaires. Dans le cas d'une infection par le virus influenza A MUC5AC est surexprimée ce qui permet une diminution des titres viraux et de l'infiltration de neutrophiles (Barbier et al., 2012; Ehre et al., 2012). La MUC1 permet également de limiter la sévérité d'une infection à influenza A (McAuley et al., 2017). Il est également possible de retrouver les protéines de surface au niveau de l'espace alvéolaire. Durant l'infection à IAV, SP-A (*Surfactant Protein-A*) va se lier à la protéine virale HA, via ses acides sialiques, ce qui inhibe l'entrée virale (Mikarov et al., 2008). SP-D (*Surfactant Protein-D*) peut également se lier à HA et inhiber son activité, ce qui permet le rassemblement des particules virales afin de créer de larges agrégats (Hartshorn et al., 1994 et 1997). Ces deux protéines sont aussi à l'origine d'une meilleure liaison et phagocytose des particules virales par les neutrophiles.

Dans un second temps, les réponses immunes cellulaires permettent un contrôle de la réplication virale. Les récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRRs, acronyme de *Pattern Recognition Receptors*) vont reconnaître les motifs moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMPs, acronyme de *Pathogen-Associated Molecular Patterns*) du virus influenza, principalement l'ARN viral. Les PRRs impliqués sont les TLRs (*Toll-like receptors*) 3, 7 et 8, RIG-I (*Retinoic acid Inducible Gene-I*) et la protéine NLRP3 (*NOD-Like Receptor family pryin domain containing 3*) (Denney 2018a). RIG-I et MAD5 (*Melanoma Differentiation-Associated 5*) sont des senseurs présents au niveau du cytosol qui vont reconnaître les 5'-triphosphates sur l'ARN simple brin viral et également les produits transcriptionne. RIG-I (et/ou MAD5) et MAVS (*Mitochondrial Antiviral Signaling Protein*) vont s'associer et l'activation de la voie RIG-I va permettre l'induction de facteurs de transcription dont IRF3 et IRF7 (*Interferon Regulatory Factor 3 and 7*) et NF- κ B (*Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*). IRF3 et 7 vont induire la production d'interféron de type I et la voie NF- κ B induit la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6, le TNF- α et l'IL-1 β (Alexopoulou et al., 2001).

Les TLR3, 7 et 8 sont exprimés à la surface des endosomes et des lysosomes et reconnaissent les nucléiques viraux dont celui du virus influenza A. Ils vont reconnaître les composés viraux dans le cytoplasme des endosomes lors de la

réplication virale. Le TLR3 reconnaît l'ARN double brin. Le TLR7 reconnaît l'ARN simple brin viral qui a été exposé par la dégradation de la capsid virale dans les endosomes au niveau des cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDCs) (Lund et al., 2004). Le rôle du TLR8 lors d'une infection à IAV n'est pas encore bien défini. La voie TLR7 est activée via la protéine MyD88 (*Myeloid Differentiation factor 88*) dans les pDCs ce qui entraîne l'activation des voies NF- κ B et IRF7 ce qui permet l'expression de cytokines pro-inflammatoires et d'interférons (Lund et al., 2004). Le TLR3, retrouvé au niveau des macrophages et des cellules dendritiques, interagit avec le facteur TRIF (*TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β*). Les kinases sérine-thréonine I κ K ϵ (IKK ϵ) et TBK1 (*TANK-binding kinase 1*) vont phosphoryler IRF3 et permettre de réguler l'expression d'IFN- β (Le Goffic et al., 2007).

Les NLRs (*Nod-like receptors*) comme NLRP3 (*NOD-Like Receptor family pyrin domain containing 3*) et Naip5 (*NLR apoptosis inhibitory protein 5*) sont activés lors de l'infection à IAV. Ces récepteurs sont inclus dans l'inflammasome au niveau du cytoplasme. Afin d'aboutir à la production de cytokines trois signaux sont nécessaires pour activer l'inflammasome. Premièrement, l'activation de NLRP3 via la reconnaissance du pathogène, ce qui induit l'expression des gènes pro-IL-1 β , pro-IL-18 et pro-caspase (Iwasaki et al., 2014). Deuxièmement, le canal ionique M2 viral qui va permettre le clivage des protéines pro-IL-1 β et pro-IL-18. Troisièmement, l'accumulation de la protéine virale PB1-F2 entraîne aussi l'activation de l'inflammasome NLRP3 (Chen et al., 2018; Bahadoran et al., 2016; Pulendran et al., 2014).

L'activation des voies NK- κ B, IRF3 et IRF7 résulte en la transcription des gènes codant les IFNs. Les interférons de type I comme IFN- α et IFN- β et les interférons de type III comme les interférons lambdas (IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3, IFN- λ 4) sont essentiels pour la réponse antivirale. L'ensemble de ces voies est résumé dans la **Figure 12**. Les interférons type I vont agir via leur récepteur IFNAR (*Interferon-alpha/beta receptor*) et les interférons de type III via leur récepteur IFNLR (*Interferon lambda receptor*) de façon paracrine et autocrine afin d'activer la voie de signalisation JAK-STAT (*Janus kinase-signal transducer and activator of transcription*). STAT1 et STAT2 qui auront été phosphorylés vont se lier à IRF9 afin de former le complexe ISGF3 (*ISG Factor 3*). Ce complexe va être transporté au

niveau du noyau et induire la transcription des ISGs (*Interferon-stimulated genes*) (Chen et al., 2018; Holzinger et al., 2007).

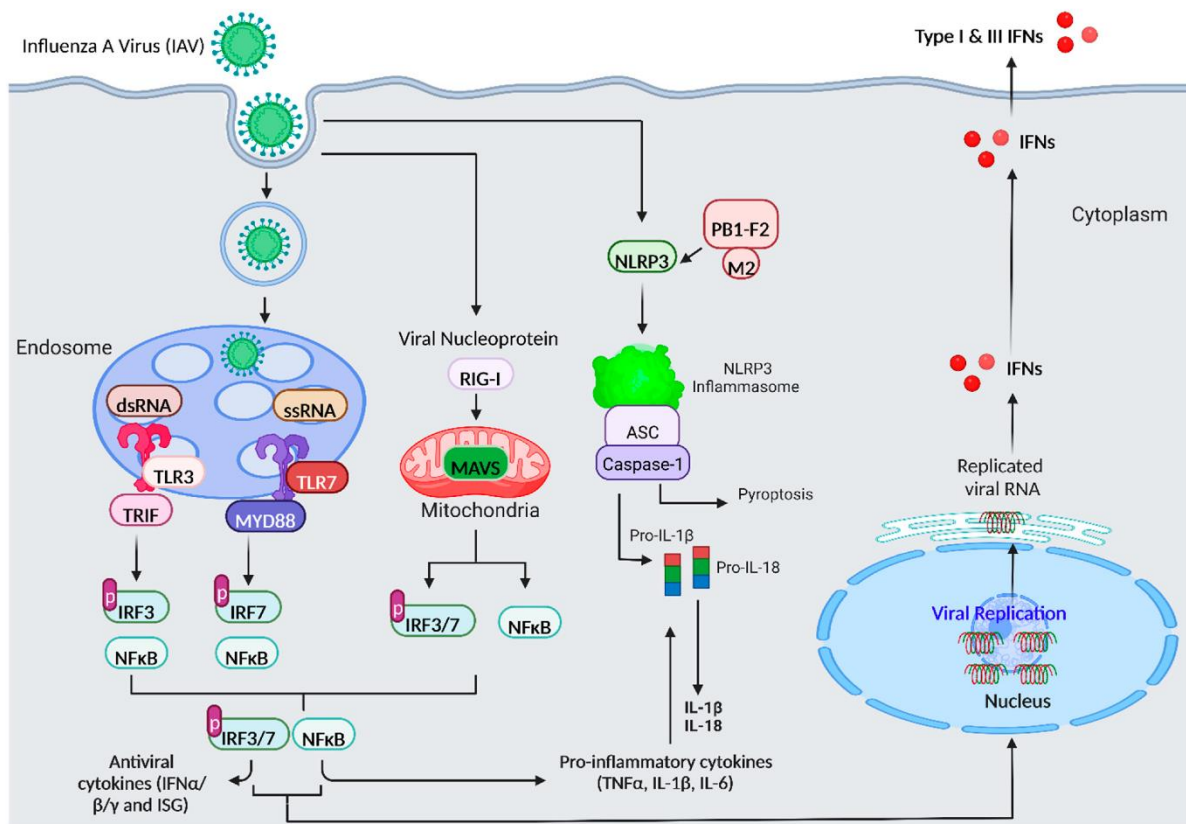


Figure 12 : Schéma de la réponse immunitaire innée contre le virus influenza

A. La reconnaissance du virus se fait via les PRRs comme TLR3 et TLR7 qui vont permettre l'activation du facteur de transcription NF-κB et d'IRF3 et IRF7. NF-κB va activer la transcription de cytokines pro-inflammatoires comme TNF-α. Les IRFs permettent l'activation des interférons de type I et des ISGs. L'ARN viral va être aussi reconnu par RIG-I ce qui permet l'induction de l'IFN-β et des ISGs grâce à la protéine MAVS et IRF3. IAV va également activer NLRP3 qui est activé par PB1-F2 et le canal ionique M2 ce qui aboutit à une expression plus importante de l'inflammasome NLRP3. Tiré d'Oseghale et al., 2022a.

Les ISGs peuvent agir sur les différentes étapes du cycle viral comme l'entrée du virus avec la famille des Mx (MxA et MxB chez les humains, Mx1 et Mx2 chez les souris), la famille des IFITMs (*Interferon-Induced Transmembrane proteins*), la CH25H (*Cholesterol 25-Hydroxylase*) et les protéines TRIM. MxA empêche le génome viral de passer du cytoplasme au noyau de la cellule. Mx1 chez les souris empêche la transcription du virus (Pavlovic et al., 1992). La famille des protéines IFITMs limite l'entrée du virus en altérant les propriétés de la membrane cellulaire comme l'adhésion ou la fluidité, les protéines interfèrent dans la fusion du virus avec la cellule hôte suite à l'attachement et à l'endocytose (Brass et al., 2009). La CH25H a

une activité enzymatique qui permet de convertir le cholestérol en 25-hydroxycholesterol, qui est impliqué dans la défense antivirale en bloquant la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire (Liu et al., 2013). Les protéines TRIM (*Tripartite Motif family*) (TRIM25, TRIM22, TRIM32) participent à la réponse antivirale. TRIM25 régule la relocalisation de RIG-I à la mitochondrie et la transduction du signal à MAVS (Gack et al., 2007). TRIM32 se lie à la polymérase virale PB1 ce qui réduit son activité et donc la réplication virale (Fu et al., 2015). TRIM22 empêche l'encapsidation du génome viral et permet la dégradation de la nucléoprotéine ce qui inhibe la réplication du virus IAV (Di Pietro et al., 2013; Iwasaki et al., 2014) (**Figure 13**).

D'autres ISGs existent et permettent de réguler l'expression de l'ARNm viral et la synthèse protéique comme la protéine ZAP (*Zinc finger Antiviral Protein*), la OAS-RNase L (*Oligoadenylate Synthase and Ribonuclease L*), PKR (*Protein Kinase R*) et ISG15. ZAP inhibe l'expression des protéines virales PB2 et PA en réduisant l'expression de l'ARNm viral et en bloquant sa traduction (Tang et al., 2017). OAS-RNase L peut détruire directement l'ARN viral dans le cytosol et peut arrêter la synthèse protéique et la réplication virale (Silverman et al., 2007). La PKR quant à elle va se lier à l'ARN viral double brin et supprimer la synthèse protéique virale (Dauber et al., 2009). ISG15 interfère dans la libération du virus et la synthèse des protéines virales. D'autres ISGs peuvent être cités comme la vipérine et la tetherin (CD317). La vipérine (RSAD2) va restreindre la libération du virus influenza en perturbant les radeaux lipidiques (sites de bourgeonnement des nouveaux virus formés) (Wang et al., 2007). La tetherin empêche les nouveaux virions d'être libérés de la membrane cellulaire de la cellule hôte infectée en les internalisant et les dégradant (Evans et al., 2010). L'ensemble de ces protéines est présenté dans le **Figure 13**. Finalement, STING (*Stimulator of Interferon Gene*) est impliqué dans la réponse immune antivirale. Le canal ionique viral M2 va stimuler la libération d'ADN mitochondrial dans le cytosol de manière MAVS dépendante. cGAS (*Cyclic GMP-AMP Synthase*), senseur de l'ADN du cytosol, va reconnaître l'ADN mitochondrial libéré par le virus influenza ce qui va entraîner l'expression du gène IFN- β dépendante de STING (Moriyama et al., 2019)

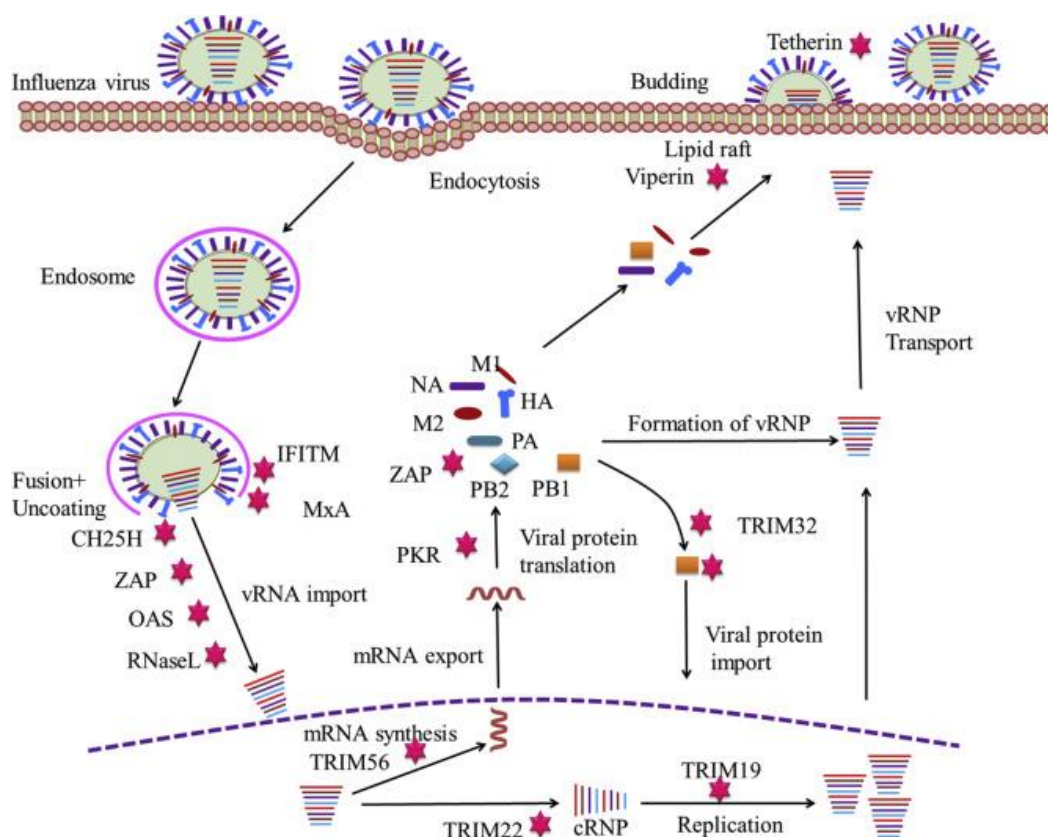


Figure 13 : Réseau des facteurs antiviraux stimulés par l'interféron (ISGs).

Les IFNs vont se lier à leur récepteur et activer les voies de signalisation des ISGs. Les ISGs (étoile rose) vont jouer un rôle essentiel dans l'inhibition de l'infection et de la réplication du virus influenza A à différentes étapes de son cycle de vie. Tiré de Goraya et al., 2020.

Les épithéliums respiratoire et alvéolaire peuvent également sécréter de nombreuses cytokines et chimiokines comme IL-1 β , IL-6, CXCL10, TGF- β , TNF- α , IL-8, CCL2, les interférons de type I, RANTES et MIP-1 α (Stölting et al., 2022). L'expression de ces différentes cytokines est hiérarchisée et synergisée avec IL-1 β et TNF- α qui vont stimuler l'expression d'autres cytokines et chimiokines. L'IL-1 β augmente également l'expression de molécules d'adhésion ce qui assure un meilleur recrutement de cellules immunes au niveau des poumons (Denney et al., 2018a). L'IL-6 a deux fonctions, elle peut agir en tant que cytokine anti-inflammatoire et en tant que cytokine pro-inflammatoire. Elle permet la cicatrisation pulmonaire grâce au renouvellement de la matrice extracellulaire et évite la fibrose en supprimant la production de TGF- β . Elle réduit aussi l'apoptose induite par le virus au niveau des cellules épithéliales respiratoires et améliore l'élimination du virus par phagocytose par les macrophages (Yang et al., 2017). Les cellules iNKT permettent d'empêcher

une accumulation de monocytes. Cette accumulation est due à la forte production de CCL2 (*Chemokine Ligand 2*), aussi appelé MCP1 (*Monocyte Chemoattractant Protein 1*), par l'épithélium respiratoire et aux sécrétions autocrines des monocytes inflammatoires. Sans cellules iNKT, les poumons des souris infectées par IAV subissent de lourds dégâts à cause de l'inflammation (Kok et al., 2011). Le TGF- β (*Transforming Growth Factor beta*) est produit par la majorité des cellules. Différents effets de cette cytokine ont été décrits. Quand la production de TGF- β est bloquée, la perte de poids lors de l'infection à IAV est moins importante et il y a une diminution de l'inflammation, des effets physiopathologiques et des titres viraux (Denney et al., 2018b).

Les neutrophiles font partie des premières cellules à intervenir lors d'une infection à IAV. Ils permettent de contrôler la réplication et la propagation virale en phagocytant les particules virales, en dégranulant et en formant des NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*) (Tate et al., 2008). Les vésicules sécrétoires et les granules de gélatinase contiennent des protéines membranaires essentielles pour le mouvement (intégrines) et pour la reconnaissance du pathogène (FcR et récepteurs du complément). Les granules spécifiques et azurophiles contiennent des enzymes détruisant le tissu et des protéines antimicrobiennes. Les neutrophiles subissent une sorte de programme de mort cellulaire, ce phénomène se nomme nétose et résulte en la formation de NETs. Ce sont des brins d'ADN extracellulaires entourant des histones et enrichis en protéines antimicrobiennes (ex : élastase, cathepsine G) (Camp et al., 2017).

Les macrophages comprennent les macrophages alvéolaires (aM Φ) résidant dans le tissu, et ceux recrutés et dérivant des monocytes circulants (moM Φ). Durant l'infection à IAV, les moM Φ sont plus nombreux que les aM Φ et ils vont se différencier en macrophages actifs. Ces macrophages permettent de diminuer la réplication virale et donc la sévérité et la mortalité. Les aM Φ permettent la phagocytose des pathogènes et des cellules infectées. Ce sont aussi les principaux producteurs d'interférons de type I (Pulendran et al., 2014; Jung et al., 2020). Cependant lors de leur activation, les macrophages produisent de la NOS2 (*Nitric Oxide Synthase 2*) et du TNF- α qui sont responsables de la pathologie lors de l'infection (Lin et al., 2008). De plus les aM Φ permettent de réguler les réponses immunes surtout le développement des cellules T (l'induction des lymphocytes T

cytotoxiques primaires) (Wijburg et al., 1997). Lors de l'infection le nombre de monocytes au niveau de la muqueuse nasale et du sang va augmenter (Gill et al., 2008). Une voie d'activation va être mise en place, les interférons de type I vont augmenter la différenciation des cellules souches en monocytes produisant du CCL2 qui va recruter de nouveaux monocytes (Seo et al., 2011).

Les cellules dendritiques ne sont pas les cellules immunes les plus communes mais sont présentes dans l'ensemble du corps et sont essentielles lors de la réponse immune. Ce sont des cellules présentatrices d'antigène professionnelles ; elles permettent d'amorcer et d'activer les cellules T naïves. Les cDC1s (exprimant la langerine) possèdent des dendrites qu'elles peuvent étendre au niveau de la lumière des voies respiratoires afin de capter des pathogènes. Puis au niveau de la lamina propria (couche en-dessous de la couche épithéliale) on retrouve les cDC2s (langerine⁻) et les pDCs CD11c^{lo}. En condition inflammatoire, il est possible de retrouver des moDCs CD11c^{lo} CD11b⁺ Ly6GC⁺ (GeurtsvanKessel et al., 2008). Toutes ces cellules vont s'accumuler lors de l'infection à IAV. Les pDCs seraient moins sensibles à l'infection au virus influenza (Hao et al., 2008). Lors de l'infection, la quantité de cellules dendritiques (mDCs et pDCs) va augmenter dans la muqueuse nasale et diminuer dans le sang, suggérant un large recrutement de ces cellules sur le lieu de l'infection (Gill et al., 2008). Certaines cDCs vont migrer jusqu'aux ganglions lymphatiques médiastinaux afin d'activer les cellules T naïves. Les cDC1s sont spécialistes dans l'activation des lymphocytes T CD8⁺ via la présentation antigénique au niveau de leur CMHI (Complexe d'Histocompatibilité de classe II). Les cDC2s vont plutôt activer les lymphocytes T CD4⁺ via la présentation antigénique au niveau de leur CMH II et sont la source principale de cytokines pro-inflammatoires dans les poumons. Les pDCs produisent surtout des interférons de type I et jouent un rôle mineur lors de l'infection à IAV. Le nombre de MoDCs augmente lors de l'infection et serait responsable d'une plus forte sévérité (Lin et al., 2008). Cependant d'autres études suggèrent que les MoDCs ont un rôle protecteur et sont essentiels lors de la réponse immune antivirale notamment pour l'activation des lymphocytes T CD8⁺ et lors d'une nouvelle exposition au virus influenza (Cruz et al., 2017) (**Figure 14**).

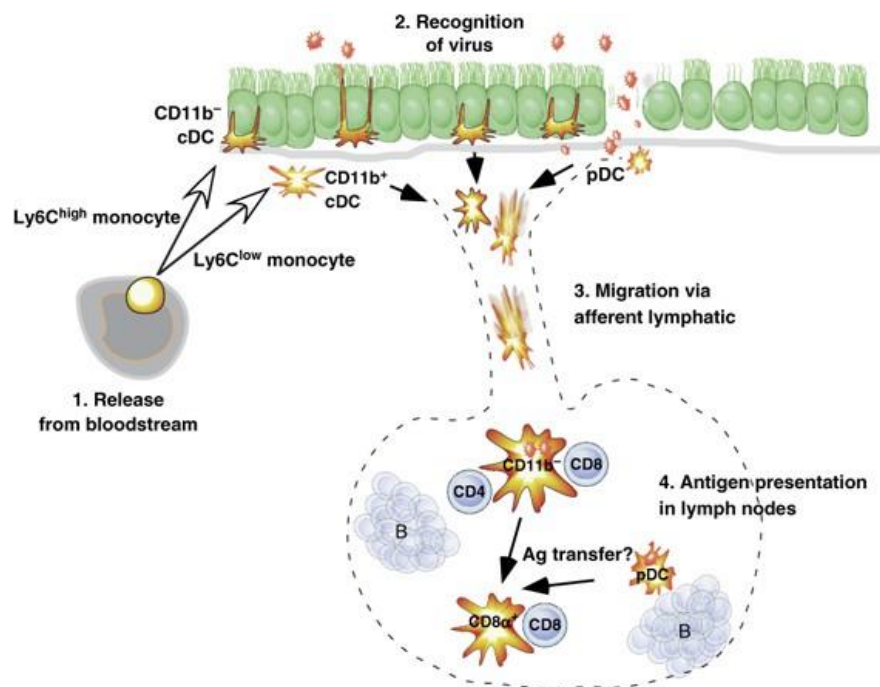


Figure 14 : Prise en charge des antigènes et présentation par les cellules dendritiques (DCs) dans les voies respiratoires lors de l'infection par le virus influenza.

1 : Libération des cellules dendritiques de la circulation sanguine (*release from bloodstream*) ; 2 : Reconnaissance du virus se trouvant dans la lumière des voies respiratoires ou ayant traversé la membrane basale (*recognition of virus*) ; 3 : Migration des DCs vers les ganglions lymphatiques (*migration via afferent lymphatic*) ; 4 : Présentation antigénique aux lymphocytes T CD4 et CD8 dans les ganglions lymphatiques (*antigen-presentation in lymph nodes*). Tiré de GeurtsvanKessel et al., 2008.

Lors de l'infection les cellules NK vont répondre à un stress cellulaire via différents récepteurs : les récepteurs de cytotoxicité naturels (NKp30, NKp44 et NKp46), les récepteurs *lectin-like* de type C (e.g., NKG2D et NKp80) et les récepteurs de co-activation (e.g., DNAM1 et CD2). Les cellules NK peuvent éliminer les cellules cibles grâce à une cytotoxicité naturelle et à une cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC : *Antibody-Dependent Cytotoxicity*). La cytotoxicité naturelle signifie que les cellules NK éliminent des cellules infectées en absence de signaux d'inhibition provenant des molécules de CMH de classe I (CMHI) (Yokoyama et al., 1998). L'ADCC est induite lors de la liaison du récepteur stimulant de type Fcγ CD16 à la région Fc des immunoglobines G (IgG) attachées à la cellule cible (Von Holle et al., 2019). Lors de l'infection, les cellules NK sont recrutées au niveau des poumons et des voies respiratoires grâce notamment à leurs récepteurs CXCR3 (CXC-chemokine Receptor 3) et CCR5 (CC-chemokine Receptor 5) et peuvent directement lyser les

cellules infectées grâce à la production de granzyme B et de perforine (Carlin et al., 2018).

Les cellules iNKT (cellules T *Natural Killer* invariantes) ont plusieurs rôles lors d'une infection à IAV. Tout d'abord elles réduisent la capacité suppressive des MDSCs (*Myeloid-Derived Suppressor Cells*), cellules qui pourraient inhiber les réponses immunes antivirales et donc entraîner une plus forte mortalité. Il a également été démontré que les cellules iNKT sont productrices d'IL-22, cytokine qui protégerait les cellules épithéliales des dommages induits par l'infection (Paget et al., 2012). La production d'IFN- γ est également essentielle pour l'activation et l'activité antivirale des cellules NK et des cellules T CD8+.

Les ILCs (*Innate Lymphoid Cells*) comprennent trois groupes : les cellules NK produisant de l'IFN- γ et les ILC1, les ILC2 produisant les cytokines IL-4/IL-5/IL-13, les ILC3 produisant de l'IL-22 et les cellules LTi (*Lymphoid Tissue-induced*) (Spits et al., 2013). Les ILC2 sont celles qui vont jouer divers rôles durant l'infection.

b. Immunité adaptative

L'immunité innée permet un premier contrôle rapide de l'infection. Les réponses immunes adaptatives sont cruciales pour éliminer le virus, le rétablissement de l'hôte et la protection pour une future réinfection. Les principales cibles de la réponse adaptative sont les protéines virales HA et NA.

b.1. Réponse cellulaire

Durant l'infection à IAV, les cytokines produites permettent la production de Th1 et de Th2. Les Th1 produisent de l'IFN- γ , l'IL-2 et le TNF- α qui vont activer les macrophages, stimuler les cellules B à produire des anticorps de types IgG2a et IgG3 et médier les réponses cellulaires (Baumgarth et al., 1996). Les Th2 sécrètent de l'IL-4, de l'IL-5 et de l'IL-13 et vont permettre la commutation isotypique des cellules B (i.e., la production d'autres isotypes d'anticorps comme les IgG1 et les IgE) (Brown et al., 2006). En plus de promouvoir la réponse humorale, les cellules CD4+ auraient une activité cytolytique (médiée par le système perforine/granzyme) précoce et qui permettrait la hausse du taux de survie des individus infectés (Brown et al., 2006). De plus, lors de l'infection à IAV, une importante population de cellules T régulatrices (Tregs) est activée et va permettre de médier l'immunosuppression et la réparation

tissulaire via l'IL-10 et l'amphiréguline (Betts et al., 2012). Les Th17 stimulent les réponses T helper en produisant de l'IL-6 qui induit l'inhibition des Tregs (Campbell et al., 2011).

Les lymphocytes CD8⁺ cytotoxiques (CTLs) produisent de la perforine afin de perméabiliser les membranes des cellules infectées et sécrètent des granzymes qui vont induire l'apoptose (Kreijtz et al., 2011). En deuxième mécanisme, les CTLs expriment le FasL (*Fas ligand*) qui se lie à Fas sur les cellules cibles et cette interaction induit l'apoptose via l'activation de la cascade de caspases (Jung et al., 2020). Un autre mécanisme antiviral est l'utilisation du TRAIL (*Tumor-necrosis-factor Related Apoptosis Inducing Ligand*) qui s'exprime sélectivement à la surface des lymphocytes T CD8⁺ spécifiques au virus influenza. L'expression du récepteur du TRAIL (DR5) a lieu spécifiquement à la surface des cellules épithéliales pulmonaires infectées (Brincks et al., 2008). La reconnaissance entre TRAIL et DR5 permet l'élimination des cellules infectées. Les cellules CD8⁺ activées produisent de l'IFN- γ , du TNF- α mais aussi de l'IL-10 en grandes quantités, ce qui permet de diminuer l'inflammation pulmonaire et les lésions létales (Sun et al., 2009).

b.2. Réponse humorale

Durant l'infection à IAV, les lymphocytes B naïfs, présents dans les ganglions lymphatiques médiastinaux, sont mis en présence du peptide viral et se différencient en cellules produisant des anticorps (AFCs : *Antibody-Forming Cells*). Les anticorps produits ont plusieurs cibles dont principalement les protéines HA et NA mais peuvent également être dirigés contre les protéines M2 et NP. Les anticorps anti-HA s'attachent à la tête globulaire de la protéine HA et inhibent ainsi l'attachement et l'entrée du virus, ce phénomène est appelé neutralisation (Jung et al., 2020). Ces anticorps neutralisants facilitent la phagocytose du virus par les cellules exprimant le récepteur à Fc. De plus l'attachement au HA exprimé à la surface des cellules infectées permet l'activation de l'ADCC (Kreijtz et al., 2011). L'équipe de Whittle a décrit un anticorps humain dirigé contre une partie précise de la protéine HA (partie permettant la reconnaissance du récepteur : l'acide sialique) et qui peut neutraliser différent virus influenza du même sous-type (Whittle et al., 2011). Les anticorps anti-NA ne neutralisent pas le virus directement mais limite la propagation du virus en inhibant l'activité enzymatique de NA (clivant les résidus d'acide sialique et permettant la libération des nouveaux virions) (Kreijtz et al., 2011). La quantité

d'anticorps anti-M2 est assez limitée lors d'une infection naturelle car la protéine M2 est peu présente au niveau des cellules infectées. Les anticorps anti-NP sont protecteurs malgré la présence de leur cible à l'intérieur du virus. Ils induiraient une cytolysse via le système du complément, augmenteraient les réponses des lymphocytes T avec les fonctions des cellules dendritiques améliorées et réduiraient la réplication virale *in vitro* (Carragher et al., 2008). Les principaux isotypes d'anticorps qui sont produits sont les IgA, les IgM et les IgG. Au niveau des poumons les AFCs produisent principalement des IgM et des IgG alors que 95% des AFCs des voies respiratoires supérieures produisent des IgA. Les IgA sont produits rapidement après l'infection et leur présence indique une infection récente. Les lymphocytes B produisent de manière naturelle des IgM avant même une infection à un niveau local et non systémique. Ces anticorps naturels reconnaissant le virus sont produits par les lymphocytes B-1, une sous-population de lymphocytes B. L'accumulation et la différenciation de ces cellules et leur production d'IgM sont régulées par des signaux inflammatoires locaux induits par l'infection et non pas par la présentation antigénique (Waffarn et al., 2011). Les IgG assurent une protection à long terme (Kreijtz et al., 2011).

2. Immunité anti-SARS-CoV-2

a. Immunité innée

Le système immunitaire inné est la première ligne de défense grâce à sa reconnaissance du virus et son activation de voies inflammatoires permettant l'élimination virale. Plusieurs récepteurs vont activer leur voie de signalisation à la suite de la reconnaissance de SARS-CoV-2.

Tout d'abord le virus peut se lier au TLR2 via sa protéine E. Cette liaison entraîne une augmentation des réponses inflammatoires (Zheng et al., 2021b). TLR2 pourrait donc être une cible thérapeutique afin de moduler la réponse innée dérégulée (Jung et al., 2021). D'autres études sur les TLRs ont été menées mais ne sont pas aussi concluantes comme pour le TLR3. Celui-ci aurait un rôle protecteur lors d'une infection à SARS-CoV (Totura et al., 2015; Zhao et al., 2012). En effet les souris *Tlr3^{-/-}*, infectées avec SARS-CoV, ont une charge virale plus importante et une fonction

pulmonaire réduite (Totura et al., 2015). Un traitement avec un agoniste de TLR3 permettrait la réduction de la charge virale au niveau de cellules épithéliales alvéolaires humaines (Zhao et al., 2012). Cependant, des études devront être menées pour mieux caractériser le rôle de TLR3 lors d'une infection à SARS-CoV-2. Des études *in silico* suggèrent que SARS peut se lier à TLR1, TLR4 et TLR6 mais des études *in vitro* et *in vivo* doivent être effectuées (Choudhury et al., 2020).

L'ARN simple brin du SARS-CoV-2 peut également être reconnu par les RLRs, particulièrement RIG-I et MDA5. L'activation de ces deux récepteurs aboutit à la production d'interférons de type I et III. Ces derniers vont stimuler les voies de signalisation à partir de leurs récepteurs ce qui entraîne la production d'ISGs. L'ISG LY6E peut empêcher l'entrée du virus. IFIT1, IFIT3 et IFIT5 inhibent la réplication virale. BST2 (*bone marrow stromal cell antigen 2*) peut bloquer la sortie du virus (Martin-Sancho et al., 2021).

Les NLRs joueraient également un rôle dans la réponse au SARS-CoV-2. L'activation de NLRP3 entraîne la production d'IL-1 β et d'IL-18. L'augmentation de la concentration de ces cytokines dans le plasma lors de l'infection peut être corrélée avec la sévérité et la mortalité chez les patients atteints de la COVID-19 (Bertoni et al., 2022; Schooling et al., 2022; Rodrigues et al., 2020).

D'autres senseurs cytoplasmiques peuvent détecter les virus et activer des voies de signalisation pro-inflammatoires. L'infection à SARS-CoV-2 crée des dégâts au niveau des mitochondries ce qui peut libérer l'ADN mitochondrial dans le cytoplasme (Singh et al., 2020), entraînant l'activation de la cGAS (*cyclic GMP-AMP synthase*). Celle-ci contribue aux réponses immunes innées. Cependant le virus possède des protéines accessoires, ORF3 et 3CL, antagonistes de la voie cGAS-STING, qui permettent la suppression de la réponse immune antivirale (Rui et al., 2021). La restauration de la voie cGAS-STING grâce à l'administration d'un agoniste de STING permet une meilleure survie chez des souris humanisée exprimant ACE2 (Li et al., 2021; Humphries et al., 2021). L'infection à SARS-CoV-2 entraîne la production d'IFNs et de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- β , IFN- γ) (Lucas et al., 2020). Habituellement ces cytokines permettent l'élimination des pathogènes et maintiennent l'homéostasie cellulaire. Cependant la production trop élevée et dérégulée de ces cytokines contribue au choc cytokinique qui est un phénomène pouvant mener à la mort du patient. Lors d'une infection à SARS-CoV-2 la

combinaison des cytokines TNF- α et IFN- γ contribue à la pathogenèse de la maladie en induisant la « mort inflammatoire » de la cellule (PANoptose) (Karki et al., 2021a). L'infection à SARS-CoV-2 mène à une boucle rétroactive positive, dans laquelle la sécrétion de cytokines mène à la PANoptose ce qui cause la libération de plus de cytokines. Cette surproduction de cytokines mène au choc cytokinique ce qui crée des dégâts potentiellement mortels au niveau des tissus et des organes comme les poumons (Diamond et al., 2022; Karki et al., 2021 a et b). Cette boucle rétroactive est illustrée dans la **Figure 15**.

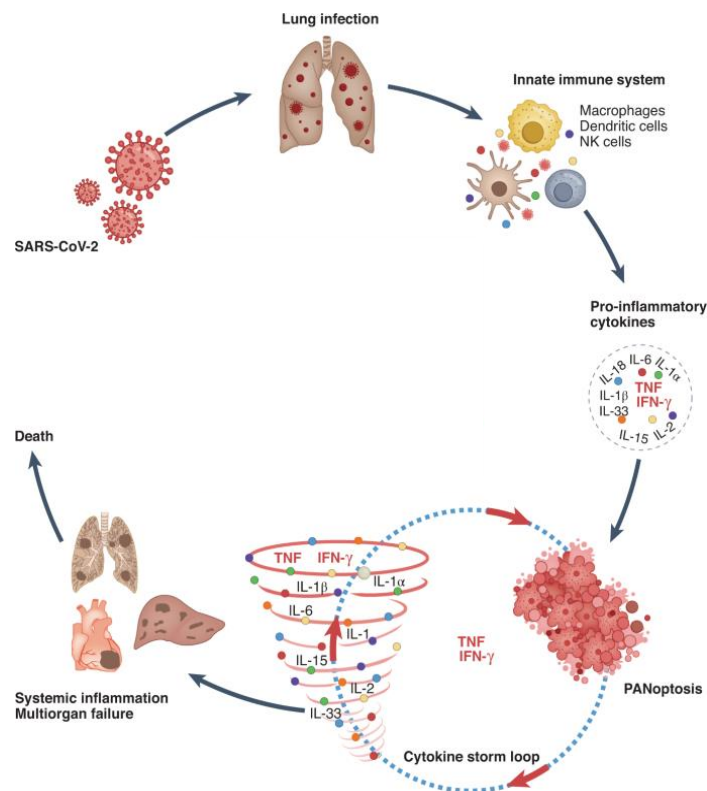


Figure 15 : PANoptose et choc cytokinique au cours d'une infection à SARS-CoV-2.

L'induction de la réponse immune innée au cours de l'infection mène à la production de cytokines pro-inflammatoires. Le TNF et l'IFN- γ induisent une forme de mort cellulaire inflammatoire dénommée PANoptose. Ce phénomène peut mener à une boucle de choc cytokinique : libération de cytokines ce qui perpétue la PANoptose, l'inflammation et entraîne l'insuffisance d'organes et la mort. Adapté de Diamond et al., 2022.

Lors de la COVID-19, l'épuisement des centres germinatifs de la rate et des ganglions lymphatiques peut être constaté ce qui pourrait être dû à la mort des lymphocytes à cause de trop fortes concentrations en TNF- α et IFN- γ (Kaneko et al., 2020). De plus la production intense de TNF- α peut limiter la maturation des lymphocytes B, la

commutation isotypique et la production d'anticorps (Kaneko et al., 2020). Le SARS-CoV-2 a développé des stratégies pour échapper à la réponse antivirale, par exemple en réduisant les taux d'IFN. Les protéines virales N, M et ORF9b vont interférer avec les voies RIG-I et MAD5 ce qui va permettre l'inhibition de l'expression de l'IFN- β et de différentes cytokines pro-inflammatoires (Li et al., 2020b; Wu 2021; Sui et al., 2021).

Différentes cellules immunes innées (macrophages, neutrophiles, cellules dendritiques, cellules NK) peuvent être retrouvées dans le lavage bronchoalvéolaire (BAL) de patients atteints de la COVID-19, à différents ratios selon la sévérité de la maladie. Lors de l'infection à SARS-CoV-2 la fréquence en monocytes, macrophages et neutrophiles est plus importante que chez des individus sains (Liao et al., 2020). Le SARS-CoV-2 peut activer les macrophages alvéolaires, spléniques et rénaux grâce à ACE2 et ainsi augmenter la sécrétion d'IL-6, d'IL-10 et de TNF- α (Wang et al., 2020). Lors de l'infection les monocytes et macrophages vont avoir un phénotype dit pro-inflammatoire (Zhang et al., 2021). Dans les cas sévères de COVID-19, les monocytes/macrophages et neutrophiles pulmonaires vont produire des chimiokines qui vont recruter d'autres monocytes/macrophages et neutrophiles dans les poumons qui vont produire des cytokines pro-inflammatoires en excès (Liao et al., 2020). Au cours de l'infection à SARS-CoV-2, dans le cas de formes sévères, le nombre de pDCs, dans le BAL et dans le sang, est réduit et leur production d'IFN- α est altérée (Liao et al., 2020; Zhou et al., 2020; Arunachalam et al., 2020). Chez les patients infectés par SARS-CoV-2, le pourcentage de cellules NK, ayant une activité cytotoxique, est réduit et l'expression du récepteur inhibiteur NKG2A est augmentée (Zheng et al., 2020b; Wang et al., 2020). Le nombre de neutrophiles, au cours de l'infection, est augmenté (Liu et al., 2020). Cependant leur capacité à présenter l'antigène est réduite et leur formation de NETs est augmentée ce qui entraîne l'augmentation de l'inflammation et donc résulte en des dommages au niveau des organes (Parackova et al., 2020; Zuo et al., 2020).

b. Immunité adaptative

b.1. Réponse cellulaire

Les réponses des lymphocytes T CD4⁺ à une infection à SARS-CoV-2 sont plus importantes que les réponses des lymphocytes T CD8⁺ (Grifoni et al., 2020). Au cours

de l'infection les lymphocytes T CD4⁺ spécifiques au virus vont se différencier en Th1, sécrétant des cytokines ayant une activité antivirale, et en lymphocytes T folliculaires helper (Tfh), permettant le développement de la réponse humorale et des lymphocytes B mémoires (Sette et al., 2021; Crotty et al., 2015). Les lymphocytes T CD4⁺ peuvent également aider les réponses des lymphocytes T CD8⁺. L'activité cytotoxique de lymphocytes T CD4 cytotoxiques (CD4-CTL) a été détectée dans des cas de COVID-19 (Meckiff et al., 2020). Une autre catégorie de lymphocytes T CD4⁺ a été détectée lors de l'infection à SARS-CoV-2 : des lymphocytes exprimant le récepteur CCR6 (*C-C chemokine receptor type 6*) et produisant de l'IL-22 qui est associée à la réparation tissulaire (Rydzynski et al., 2020). L'ensemble des fonctions des lymphocytes T CD4⁺ lors de l'infection par SARS-CoV-2 est présenté dans la **Figure 16**. La présence de lymphocytes CD8⁺ au cours de l'infection à SARS-CoV-2 est associée à une meilleure survie des patients (Rydzynski et al., 2020).

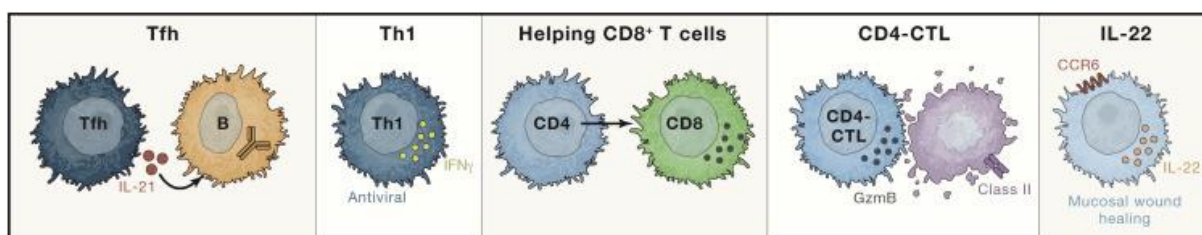


Figure 16 : Fonctions des lymphocytes T CD4⁺ au cours d'une infection à SARS-CoV-2.

Tfh : aident les lymphocytes B pour leur maturation et leur production d'anticorps ; **Th1** : ont des fonctions antivirales directes grâce à la sécrétion de cytokines et au recrutement de cellules innées ; **lymphocytes T CD4** : aident les lymphocytes T CD8 pour leur prolifération et leur différenciation ; **CD4-CTL** : ont une activité cytotoxique directe contre les cellules infectées de manière CMH II dépendante ; **lymphocytes T CD4 producteurs d'IL-22** : jouent un rôle dans la réparation tissulaire. Tiré de Sette et al., 2021.

b.2. Réponse humorale

Les anticorps ciblant le SARS-CoV-2 sont détectables entre 5 et 15 jours après l'apparition des premiers symptômes (Long et al., 2020). La protéine virale spike est la principale cible des anticorps neutralisants et en particulier le domaine RBD (*receptor-binding domain*) de la protéine (Brouwer et al., 2020). Les anticorps neutralisent les virus en dehors de la cellule mais ils peuvent également tuer les cellules infectées directement. Cela n'a pas encore été démontré chez l'Homme au cours d'une infection à SARS-Cov-2. Cependant des personnes, n'ayant pas survécu à

la COVID-19, ont une réponse humorale mais une activité effectrice Fc-dépendante des anticorps diminuée (Zohar et al., 2020). La réponse humorale initiale spécifique du SARS-CoV-2 est principalement constituée d'IgA (Sterlin et al., 2021).

3. Relation entre les infections respiratoires et le microbiote intestinal

a. Le virus influenza

Ces dernières années plusieurs études ont montré qu'il existait une relation entre une infection à influenza et des perturbations du microbiote intestinal. Tout d'abord cette infection respiratoire cause des dommages intestinaux sans qu'aucun virus ne soit détecté directement dans les intestins. Cependant ce point reste encore débattu dans le monde scientifique. De manière intéressante, notre équipe ainsi que d'autres groupes ont montré que l'infection à influenza altère de façon transitoire la composition du microbiote intestinal (Wang et al., 2014; Yildiz et al., 2018; Sencio et al., 2020). Cette altération est due à la production d'IFN- γ par les cellules T CD4⁺CCR9⁺ dérivées du poumon. La modification du microbiote intestinal stimule la production d'IL-15 par les cellules épithéliales intestinales ce qui promeut la polarisation des cellules Th17 dans l'intestin (Wang et al., 2014). Ces perturbations du microbiote intestinal vont en conséquence, par exemple, faciliter l'infection secondaire par certaines bactéries comme *Salmonella* (Yildiz et al., 2018). Des différences dans la composition bactérienne vont être également observées. D'une part des changements dans le ratio *Bacteroidetes*/*Firmicutes* avec une augmentation des *Bacteroidetes* et une diminution des *Firmicutes* lors de l'infection à influenza (Al Khatib et al., 2021). 7 jours post-infection, l'émergence de plusieurs genres de bactéries, qui étaient absents ou peu présents chez les individus non infectés, peut être notée comme *Escherichia* (*Proteobacteria*) et *Akkermansia* (*Verrucomicrobia*).

D'autre part il a été démontré que la composition du microbiote intestinal pouvait influencer la réponse immunitaire face à une infection par le virus influenza. En effet, par l'utilisation de traitements antibiotiques, l'équipe d'Ichinohe a montré que la production de lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺, d'anticorps et la synthèse de pro-IL-1 β et de pro-IL-18 sont essentielles pour améliorer la morbi-mortalité des souris (Ichinohe et al., 2011). Les macrophages peuvent également être impactés par la prise

d'antibiotique lors d'une infection grippale. Leurs réponses IFN de types I et II sont défectueuses et leur capacité à limiter la réplication virale est réduite (Abt et al., 2012). De plus, notre équipe a montré que les changements se produisant dans la composition du microbiote intestinal seraient dus à la réduction de la prise alimentaire et par conséquent à une diminution de la production d'acides gras à chaîne courte (SCFA) et en particulier l'acétate. Cette réduction impacte l'activité bactéricide des macrophages alvéolaires (Sencio et al., 2020).

b. Le SARS-CoV-2

Depuis quelques années il est suggéré que l'axe poumons-microbiote intestinal est essentiel lors des infections respiratoires comme avec les virus influenza. Le SARS-CoV-2 infecte principalement le système respiratoire. Cependant plusieurs études montrent que l'appareil digestif pourrait être impliqué pendant l'infection comme avec l'infection et la réplication du SARS-CoV-2 dans les entérocytes (Lamers et al., 2020), l'augmentation de l'expression d'ACE2 et TMPRSS dans les cellules épithéliales intestinales (Zang et al., 2020) ou encore la présence de l'ARN viral génomique et sub-génomique dans le mucus et les selles d'individus infectés (Xiao et al., 2020; Zuo et al., 2021). Le microbiote intestinal est important car il peut réguler les réponses immunes, défendre l'hôte contre des pathogènes et jouer un rôle dans le métabolisme des nutriments (Gilbert et al., 2018) (Zhang et al., 2023a). Cependant la COVID-19 est associée à des altérations du microbiote. En effet, plusieurs études montrent une diminution de la diversité (Ren et al., 2021b; Gu et al., 2020) et de l'abondance en bactéries produisant des SCFAs (e.g., *Bacteroidetes*, *Faecalibacterium*, *Parabacteroidetes*, *Coprococcus*, *Roseburia*, *Eubacterium*) (Tao et al., 2020; Yeoh et al., 2020) et une augmentation de pathogènes opportunistes de la famille des *Enterobacteriaceae*. (Tao 2020, Yeoh 2020). Les individus asymptomatiques présentent également des changements. Une étude a montré que des jeunes enfants, âgés de 0 à 24 mois infectés à SARS-CoV-2 mais asymptomatiques, avaient une absence de *Bifidobacterium bifidum* et d'*Akkermansia muciniphila* au niveau de leur microbiote intestinal. Ces bactéries sont essentielles pour la protection contre l'inflammation (Nashed et al., 2022). La sévérité de la COVID-19 serait non seulement due au SARS-CoV-2 mais aussi à la forte réponse immune. Les changements dans le microbiote pourraient être liés aux

fortes réponses inflammatoires mais également à des réponses auto-inflammatoires et auto-immunes (Katz-Agranov et al., 2021).

c. Lien entre tissu adipeux et microbiote

Depuis plusieurs années, un possible lien entre l'obésité et le microbiote intestinal a été mis en évidence. La composition du microbiote semble impactée par l'obésité notamment avec une augmentation du ratio Firmicutes/Bacteroidetes chez des souris génétiquement obèses (Ley et al., 2005), l'abondance relative inversement associée à l'obésité de la famille des Christensenellaceae (Goodrich et al., 2014) et des genres des *Methanobacteriales*, *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* et *Akkermansia* dans des modèles humains (Depommier et al., 2019 ; Crovesy et al., 2017). Il a été montré que les souris génétiquement obèses consomment plus de glucides à travers le microbiote intestinal. En effet, le microbiote des individus souffrant d'obésité a une capacité accrue à absorber de l'énergie à partir de la prise alimentaire. De plus, cette capacité est transmissible : le transfert d'un microbiote « obèse » chez des souris *germ-free* entraînent une plus forte augmentation de la masse grasseuse qu'avec un transfert de microbiote « normo-pondéral » (Turnbaugh et al., 2006). Il a également été décrit que le microbiote serait essentiel dans le stockage des triglycérides dans les adipocytes via sa stimulation de la lipogenèse hépatique et son contrôle du facteur Fiaf (*fasting induced adipose factor*), inhibiteur de la lipoprotéine lipase (Bäckhed et al., 2004).

4. Relation entre infections virales et maladies métaboliques

Les principaux facteurs de l'obésité sont un excès de prise alimentaire et un manque d'exercice physique. Cependant, une hypothèse est apparue depuis quelques années suggérant que l'obésité pourrait être d'origine virale. Plusieurs pathogènes ont été mis en avant comme étant à l'origine de l'obésité et de changements métaboliques chez des modèles animaux, comme le CDV (*canine distemper virus*) chez la souris (Lyons et al., 1982), le virus du sarcome de Rous 7 chez le poulet (Carter et al., 1983) et principalement l'adénovirus-36 (Ad-36) chez l'Homme et plusieurs modèles animaux (poulet, souris, rat) (Atkinson et al., 2005 ; Dhurandhar et al., 2001 ;

Dhurandhar et al., 2000 ; Pasarica et al., 2006). L'équipe de Dhurandhar, grâce aux modèles animaux (souris et poulet), ont constaté une augmentation de la graisse viscérale ainsi qu'une diminution des taux de cholestérol et de triglycérides dans le sérum au cours de l'infection (Dhurandhar et al., 2000). L'infection à Ad-36 a également été étudiée chez le modèle humain. Au sein d'une cohorte 502 volontaires, les anticorps anti-Ad-36 étaient retrouvés plus souvent chez des individus souffrant d'obésité en comparaison à des individus non-obèses (Atkinson et al., 2005). Tout comme l'obésité, le diabète est une maladie métabolique qui peut être due à différents facteurs génétiques et aux habitudes de vie. Cependant, certaines infections virales sont également décrites comme étant des déclencheurs des diabètes de type 1 et 2 comme les hépatites B et C, le VIH, le SARS-CoV-2. Le lien entre diabète et infection virale n'est pas encore complètement établi (Rajsfus et al., 2023).

5. Immunométabolisme

Le métabolisme cellulaire résulte de la balance entre le catabolisme, processus de production de l'énergie par la dégradation de macromolécules, et l'anabolisme, synthèse de nouvelles macromolécules par consommation d'énergie. Les cellules immunes ont différentes demandes selon leurs besoins (différenciation, fonction). La différenciation, la survie, la prolifération des cellules immunes se base sur la balance entre la glycolyse et la phosphorylation oxydative (Zakaroff-Girard et al., 2019 ; O'Neill et al., 2016). Les cellules immunes à vie longue (e.g les lymphocytes T mémoires) dépendent de l'oxydation des acides gras (Gerritje et al., 2012 ; Richter et al., 2018). Dans les tissus périphériques ce programme est assuré par les adipocytes grâce à la libération d'acides gras. Dans le tissu adipeux, PPAR γ participe au maintien et à la fonction des lymphocytes Treg ainsi qu'au contrôle de la sensibilité à l'insuline. Les macrophages adipeux permettent la régulation de PPAR γ (Cipolletta et al., 2012 ; Onodera et al., 2015). Les adipocytes libèrent des acides gras grâce à l'action de lipases mais également aussi via la libération d'exosomes. Ces exosomes sont une source de lipides pour les macrophages adipeux (Flaherty et al., 2019). Lors d'une infection virale les taux glycolytiques sont augmentés ce qui permet la génération d'un phénotype effecteur au niveau des cellules immunes. Les cellules immunes innées et adaptatives dépendent de cette glycolyse aérobie afin d'augmenter leur réponse pro-inflammatoire (Menezes dos Reis et al., 2023).

Chapitre II. Le tissu adipeux : Un tissu métabolique jouant un rôle dans les défenses anti-microbiennes ?

I. Le tissu adipeux : Généralités

Le tissu adipeux est un organe important. Quantitativement tout d'abord, puisque même chez une personne présentant une insuffisance pondérale, il peut atteindre 15 à 25% du poids total, cette proportion pouvant s'élever jusqu'à 50% chez des individus présentant une obésité massive. Qualitativement ensuite, puisque le tissu adipeux possède deux fonctions essentielles pour l'organisme : une **fonction métabolique** puisqu'il gère les réserves énergétiques de l'organisme selon les besoins et les apports (via le stockage ou la libération des lipides), et une **fonction endocrine** puisqu'il synthétise et sécrète de nombreux facteurs (regroupés sous le terme générique d'adipokines) pouvant agir localement ou par voie systémique, régulant ainsi la fonction de tous les autres organes et systèmes de l'organisme, y compris le système immunitaire. Le tissu adipeux assure également le maintien de la **température corporelle** (par isolation thermique et production de chaleur), et la **protection contre les chocs** mécaniques.

Le tissu adipeux présente par ailleurs une **cytologie complexe**, bien éloignée d'un simple tissu conjonctif, une **anatomie distincte** et une **plasticité remarquable**, ainsi que nous le verrons dans les paragraphes suivants.

1. Les différents types de tissus adipeux, leurs localisations et leurs fonctions

Chez les mammifères, il existe différents types de tissus adipeux présentant des localisations, des compositions cellulaires et des fonctions propres. Historiquement, le tissu adipeux était classé en deux catégories : le **tissu adipeux blanc** et le **tissu adipeux brun** (Trayhurn et al., 2001; Cannon et al., 2004). La **Figure 17** illustre les localisations des principaux dépôts de tissus adipeux blancs et de tissus adipeux bruns dans l'organisme, chez la souris (**Figure 17A**) et chez l'Homme (**Figure 17B**).

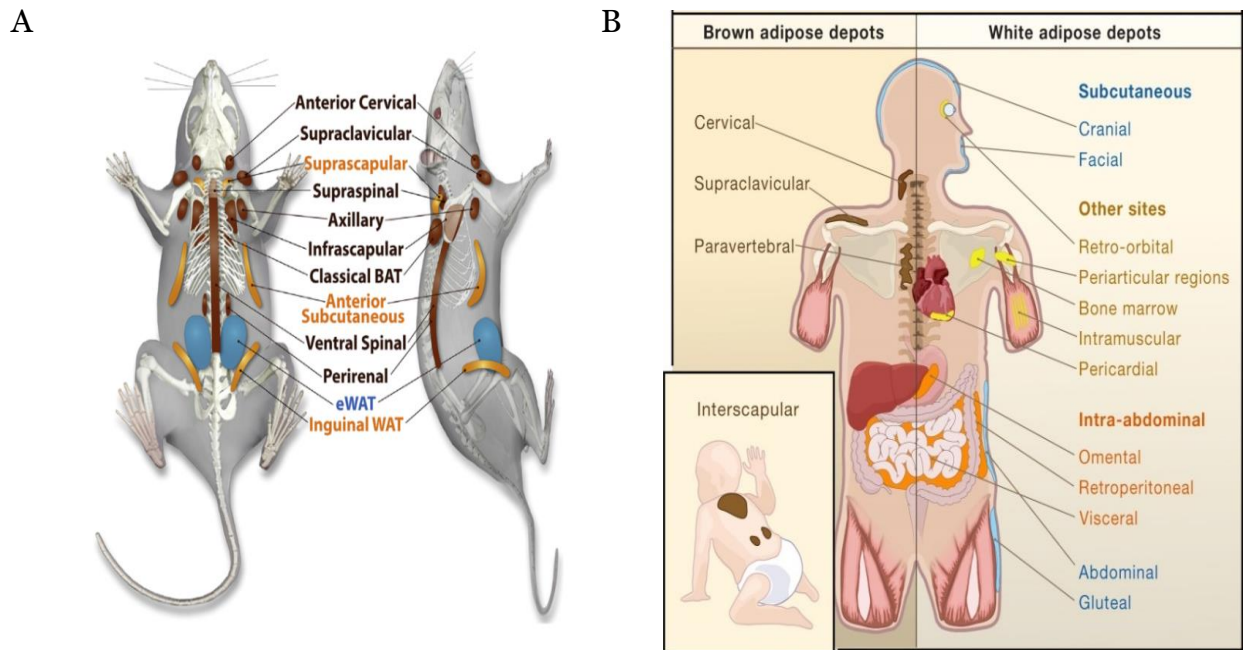


Figure 17 : Répartition des tissus adipeux blancs et bruns chez la souris et l'Homme.

(A) Vues dorsale et latérale de la souris. (B) Vue ventrale de l'Homme, à gauche : dépôts de tissu adipeux bruns et à droite : dépôts de tissu adipeux blancs. WAT : tissu adipeux blanc, BAT : tissu adipeux brun. (A) tiré de Zhang et al., 2018 et (B) tiré de Gesta et al., 2007.

Nous le verrons, une troisième catégorie de tissu adipeux a été plus décrite et elle illustre la grande plasticité de ce tissu : le tissu adipeux beige (Cheng et al., 2021; Rui et al., 2017).

a. Le tissu adipeux blanc

Le tissu adipeux blanc est essentiel pour le stockage de l'énergie (c'est le principal réservoir énergétique de l'organisme), la communication endocrine vers l'ensemble des grands systèmes de l'organisme (dont le système nerveux central et le système immunitaire), et la sensibilité à l'insuline (Gesta et al., 2007; Rosen et al., 2006, Kershaw 2004; Smith et al., 2016).

Le tissu adipeux blanc est composé principalement d'adipocytes matures occupant la majorité du volume du tissu. Les autres cellules composant le tissu se trouvent dans la fraction stromale vasculaire (SVF). La SVF contient des préadipocytes, des cellules endothéliales, des péricytes, des cellules progénitrices ainsi que des cellules immunes innées et adaptatives variées (Lee et al., 2013). Le nombre de cellules dans la SVF du VAT est plus important que dans celle du SCAT (Van Harmelen et al., 2004). Les

adipocytes blancs sont généralement sphériques et contiennent une unique et large gouttelette lipidique (90% du volume cellulaire) qui repousse tous les autres organites dont le noyau, à la périphérie de la cellule.

Chez les mammifères, le tissu adipeux blanc est le tissu adipeux majoritaire, en masse. Ainsi qu'illustré sur la **Figure 17**, le tissu adipeux blanc est réparti dans l'organisme en **deux catégories majeures de dépôts** : les **dépôts sous-cutanés** (SCAT) et les **dépôts viscéraux** (VAT).

La localisation du WAT varie selon les espèces (Gesta et al., 2007). Chez l'Homme le SCAT peut être retrouvé dans la partie supérieure du corps au niveau abdominal mais également dans la partie inférieure dans les régions glutéale et fémorale. Le VAT quant à lui peut être retrouvé sous différents dépôts : omental, mésentérique, médiastinal, périrénal, péritonéal et épocardique (Kwok et al., 2016).

Les dépôts sous-cutanés et viscéraux de tissus adipeux blancs diffèrent significativement en ce qui concerne leurs caractéristiques cellulaires, moléculaires et physiologiques, et contribuent de manière opposée au développement du syndrome métabolique (McLaughlin et al., 2011). En effet, alors qu'une quantité accrue de tissu adipeux blanc sous-cutané n'a pas de conséquence sur la sensibilité à l'insuline, l'accumulation de tissu adipeux blanc viscéral (telle qu'observée en condition d'obésité) est généralement associée à une résistance accrue à l'insuline, à un risque élevé de diabète de type 2 et à une mortalité élevée (Chait et al., 2020; Blüher et al., 2020; Stefan et al., 2017; Stefan et al., 2008; McLaughlin et al., 2011). La nature des adipocytes composant les deux types de dépôts peut expliquer en partie cette différence de fonction métabolique entre les dépôts sous-cutanés et viscéraux de tissus adipeux blancs : les adipocytes présents dans le VAT sont plus petits que ceux du SCAT. Il a été montré que le VAT absorbe plus les lipides et a une activité de sa lipoprotéine lipase plus importante que le SCAT (Mårin et al., 1992). La fonction métabolique délétère du VAT, due à son accumulation par exemple en cas d'obésité, peut être expliquée par sa connexion à la veine porte lui permettant le relargage de plus de lipides et de cytokines pro-inflammatoires au niveau du foie, ce qui entraîne la création de dépôts ectopiques et donc la résistance à l'insuline. Le SCAT, quant à lui, n'a pas de fonction métabolique délétère lors de son accumulation. Cela est dû à son expansion via l'adipogenèse, lui permettant de stocker l'excès de lipides et donc d'empêcher ces derniers d'aller dans le foie.

Les dépôts sous-cutanés et viscéraux de tissus adipeux blancs peuvent être également différenciés par leur production et sécrétion d'adipokines. En effet, le SCAT est le principal producteur de leptine (hormone produite en quantité proportionnelle à la masse de tissu adipeux blanc, qui agit au niveau du cerveau pour réguler l'appétit) (Halaas et al., 1995; Picó et al., 2022; Wajchenberg et al., 2000). L'adiponectine (hormone régulant l'insuline et l'oxydation des acides gras (Nguyen et al., 2020; Esfahani et al., 2015)) quant à elle est majoritairement produite par le VAT (Freedland et al., 2004). Le VAT murin va avoir tendance à être infiltré par plus de cellules pro-inflammatoires et les cytokines associées (comme TNF- α , IL-6 ou encore MCP-1) que le SCAT (Weisberg et al., 2003; Pou et al., 2007). L'angiotensinogène et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1) sont plus exprimés dans le VAT que dans le SCAT (Dusserre et al., 2000; Alessi et al., 1997). De plus, il existe une véritable hétérogénéité quant à l'origine embryonnaire des différents types de tissu adipeux chez la souris. L'hétérogénéité peut être également constaté au niveau des différents dépôts au sein d'un type de tissu adipeux (Sebo et Rodeheffer, 2019).

Outre ces deux catégories principales de dépôts de tissus adipeux blancs (qui sont les plus étudiées), on distingue également le tissu adipeux blanc du derme - qui est impliqué dans la réparation des blessures cutanées, le cycle de vie des follicules pileux et la défense contre les infections percutanées (Alexander et al., 2015; Zhang et al., 2015; Kasza et al., 2014; Zhang et al., 2019b) - et le tissu adipeux blanc intrathoracique, lequel possède une activité endocrinienne et métabolique remarquable et qui inclue les tissus adipeux blancs péricardiques, épicaudiques et médiastinaux (Talman et al., 2014; Iacobellis et al., 2003; Iacobellis et al., 2022; Liu et al., 2010). De manière intéressante, le tissu adipeux médiastinal est impliqué dans la régulation des fonctions cardiaques (Wheeler et al., 2005; Rosito et al., 2008; Liu et al., 2010) et, bien que nous ne présentions pas ce travail dans ce manuscrit, car il est encore préliminaire, nous avons participé lors de notre thèse à la caractérisation du rôle du tissu adipeux blanc médiastinal dans les pathologies cardiaques associées à l'infection par le virus SARS-CoV-2, et ce, chez des individus (hamsters) jeunes adultes ou âgés, en situation d'infection aiguë ou tardive (COVID-long) (collaboration Dr. Florence Pinet, Inserm U1167, Lille (projet ANR-21-COVR-0001-01)).

b. Le tissu adipeux brun

Une des fonctions principales du tissu adipeux brun (BAT) est la production d'une thermogénèse sans frisson qui permet de maintenir la chaleur corporelle. Chez des adultes en bonne santé, l'activité du BAT permet la libération d'énergie sous forme de chaleur grâce à l'oxydation des graisses et la thermogénèse induite par l'alimentation (Hibi et al., 2016). Cette dernière implique l'ingestion, la digestion, l'absorption et le stockage des nutriments. Le TAB pourrait absorber l'excédent de calories ingérées en activant les adipocytes bruns. Cette proposition reste une hypothèse mais est confortée par l'étude de Lowell et collaborateurs, qui montre que le BAT joue un rôle critique dans l'homéostasie nutritionnelle des souris (Lowell et al., 1993). Le tissu adipeux brun, grâce à l'expression de la protéine découplante mitochondriale 1 (*Uncoupling-protein 1* ou UCP1), est capable de dissiper l'énergie sous forme de chaleur. La protéine UCP1 joue un rôle essentiel dans la régulation et le maintien de l'équilibre du métabolisme et de l'énergie, dans la thermogénèse induite par le froid et le régime alimentaire (Ikeda et al., 2020; Nedergaard et al., 2001; Feldmann et al., 2009).

Le tissu adipeux brun est présent essentiellement chez les mammifères après la naissance et durant les périodes d'hibernation. Cependant, ce tissu a également été retrouvé chez les adultes dans les régions supra claviculaire et thoracique (Cf. **Figure 17, page 50**) (Nedergaard et al., 2007).

La régulation de la thermogénèse par le tissu adipeux brun en fait un tissu essentiel dans la protection contre l'obésité et les différentes formes de diabète, ainsi de nombreuses stratégies de lutte contre l'obésité et le diabète visent à activer la thermogénèse (Dulloo et al., 2011; Pan et al., 2020; Seale et al., 2011; Lidell et al., 2010; Tseng et al., 2010; Straat et al., 2023). L'absence de tissu adipeux brun ou des récepteurs β -adrénergiques entraînent une obésité (Lowell et al., 1993; Susulic et al., 1995) et, *a contrario*, la surexpression d'UCP1 empêche le développement de l'obésité (Vitali et al., 2012). Tous ces mécanismes sont associés avec l'obésité et/ou le diabète de type 2 (Brondani et al., 2012). Les personnes ayant du tissu adipeux brun ont de meilleurs profils métaboliques. L'obésité est généralement associée à une baisse de la fonction du tissu adipeux brun. Cependant, l'équipe de Becher et al. a montré que les personnes en condition d'obésité et ayant encore une activité du tissu brun étaient

protégées contre les effets d'une adiposité en excès (Becher et al., 2021). La thermogenèse, production d'énergie, contribue à la fièvre lors des infections permettant une baisse de la viabilité du pathogène mais également de stimuler les réponses immunes (Morrison et al., 2012).

c. Le tissu adipeux beige

Le tissu adipeux beige présente à la fois des caractéristiques de tissu adipeux blanc et des caractéristiques de tissu adipeux brun. Ainsi que le montre la **Figure 18**, alors que les adipocytes blancs contiennent une unique et large gouttelette lipidique et que les adipocytes bruns contiennent de multiples gouttelettes lipidiques et de nombreuses mitochondries, les adipocytes beiges sont constitués de petites gouttelettes lipidiques, de mitochondries en quantité moins importante que les adipocytes bruns et présentent une capacité d'oxydation importante (**Figure 18**).

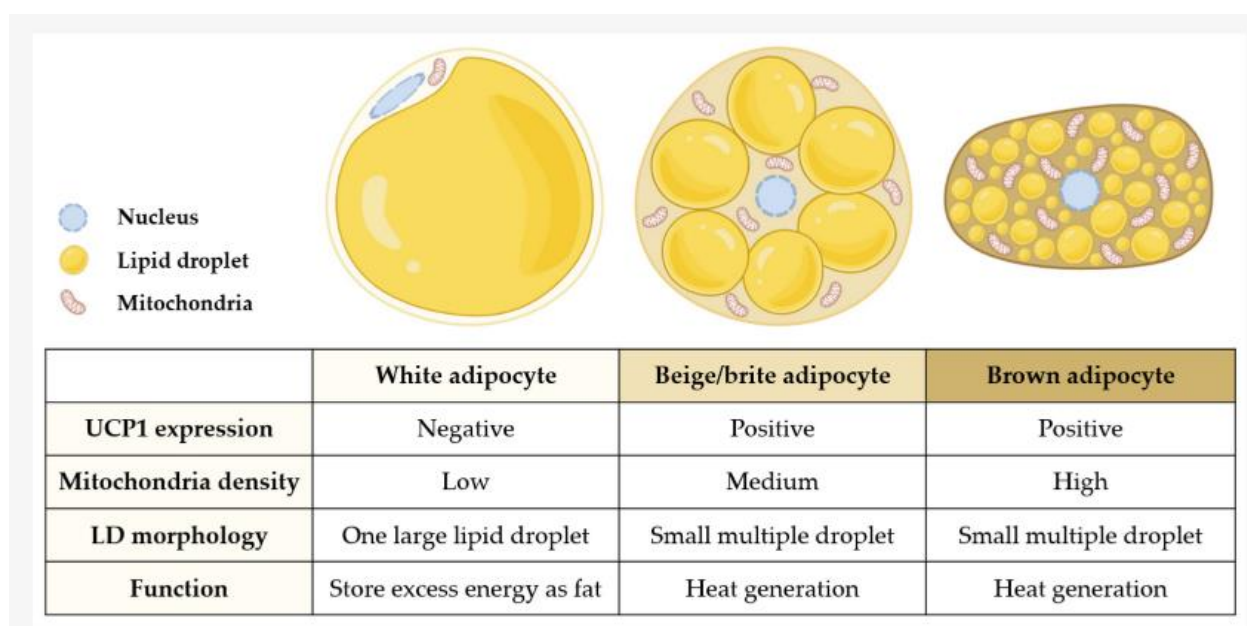


Figure 18 : Caractéristiques principales des adipocytes blancs, beiges et bruns.

Les adipocytes blancs possèdent une unique grosse gouttelette lipidique, peu de mitochondries, permettent le stockage d'énergie sous forme de graisse et n'expriment pas la protéine UCP1. Les adipocytes beiges possèdent plusieurs petites gouttelettes lipidiques, une densité en mitochondries moyenne, permettent la génération de chaleur et expriment UCP1. Les adipocytes bruns possèdent de nombreuses petites gouttelettes lipidiques, une densité en mitochondries importante, permettent la génération de chaleur et expriment fortement la protéine UCP1. Tiré de Lee et al., 2021.

En condition homéostatique, il n'y a pas ou très peu de tissu adipeux beige. Celui-ci peut apparaître sous certaines conditions comme : une stimulation β_3 -adrénergique, une exposition au froid, une exposition à certains régimes alimentaires et certains aliments et nutriments, un exercice physique (Finlin et al., 2018; Okla et al., 2017; Wang et al., 2015; Stanford et al., 2015). Ce phénomène est appelé « brunissement du tissu adipeux blanc » ou *beiging* (Frontini et al., 2010; Barbatelli et al., 2010).

Le brunissement est plus fréquemment observé dans le tissu adipeux blanc sous-cutané que dans le tissu adipeux blanc viscéral (Barbatelli et al., 2010; Fang et al., 2019). Cette capacité du tissu adipeux blanc à brunir est une autre démonstration de la grande capacité du tissu adipeux blanc à s'adapter.

2. Cas particuliers du tissu adipeux « rose » et du tissu adipeux « jaune »

a. Le tissu adipeux « rose »

Le tissu adipeux blanc sous-cutané des souris est caractérisé par une plasticité spectaculaire lors des périodes de gestation, lactation, et de post-lactation (Giordano et al., 2014). En effet, le tissu adipeux sous-cutané des souris femelles fait partie de leurs dix glandes mammaires. Chez cette espèce, lors des périodes de gestation et de lactation, des adipocytes blancs, beiges et bruns sous-cutanés se transdifférencient en adipocytes « roses » capables de produire du lait (**Figure 19**) (Cinti et al., 2018; Morroni et al., 2004; De Matteis et al., 2009; Li et al., 2017). Ces cellules sont nommées adipocytes roses car i) elles renferment de nombreuses vacuoles lipidiques, ii) elles constituent les cellules parenchymateuses du tissu adipeux et iii) elles sont de couleur rose au cours de la gestation (Giordano et al., 2014). Cette singularité illustre à nouveau la très grande plasticité/adaptabilité du tissu adipeux.

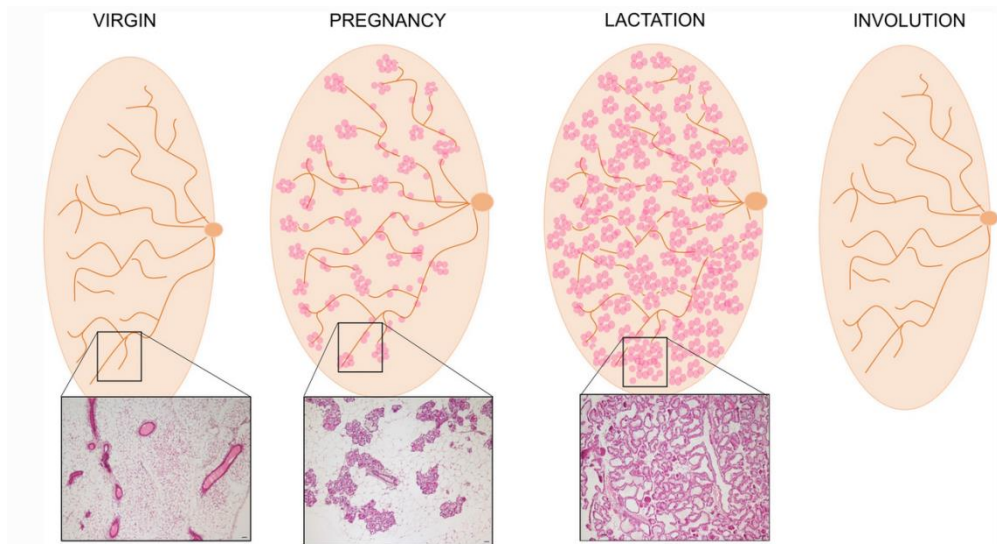


Figure 19 : Le tissu adipeux "rose": représentation d'une glande mammaire au cours d'un cycle de lactation.

Les schémas sont accompagnés de photos de marquage à l'hématoxyline et éosine (souris). Vierge (*virgin*) : principalement des adipocytes blancs avec des structures canalaire. Grossesse (*pregnancy*) : formation de structures alvéolaires et disparition progressive des adipocytes blancs. Lactation : prévalence des structures canalaire-alvéolaires et élargissement des alvéoles produisant le lait, les adipocytes blancs ne sont plus visibles. Involution : retour au même phénotype qu'avant la grossesse. Tiré de Colletuori et al., 2021.

b. Le tissu adipeux « jaune » (ou tissu adipeux médullaire)

Le tissu adipeux médullaire (MAT) se distingue des tissus adipeux blanc et brun par sa localisation et ses fonctions. Le tissu adipeux médullaire est un régulateur du métabolisme osseux grâce à ses sécrétions paracrines (balance adipogénèse/ostéogénèse). Il se trouve au niveau de l'espace médullaire de l'os (cf. **Figure 20, page 57**). Ce tissu adipeux représente 10% de la masse adipeuse totale d'un adulte. Il se distingue du tissu adipeux blanc et du tissu adipeux brun avec un métabolisme au glucose altéré et une réponse à l'insuline réduite. Le MAT peut être divisé en deux sous-types : le MAT constitutif (cMAT) qui apparaît assez tôt dans le développement et qui se situe au niveau de la partie distale du squelette (e.g., partie distale du tibia et vertèbres caudales), et le MAT régulé (rMAT) qui est formé plus tard, se trouvant au niveau des vertèbres thoraciques/lombaires, du squelette du membre proximal, des hanches, des côtes et se trouvant dans la moelle rouge (Scheller et al., 2015). Le volume de MAT fluctue selon les conditions physiologiques et pathologiques. Les adipocytes et les ostéoblastes proviennent du même progéniteur : les cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse (MSCs). Il

existe donc un lien entre l'adiposité médullaire et la densité osseuse : un volume de tissu adipeux médullaire plus important entraîne une perte de densité osseuse comme observé lors du vieillissement (Kugel et al., 2001; Moerman et al., 2004; Li et al., 2019; Akune et al., 2004). Le MAT est également décrit comme un organe endocrine produisant des quantités importantes d'adiponectine notamment lors de restrictions alimentaires (Cawthorn et al., 2014).

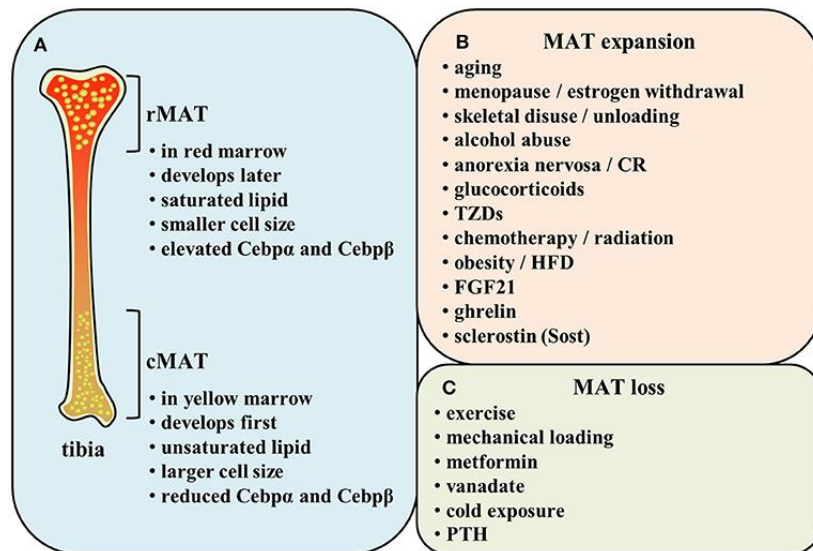


Figure 20 : Le tissu adipeux médullaire.

(A) Comparaison de rMAT et cMAT. **(B-C)** Facteurs régulant le tissu adipeux médullaire. Tiré de Li et al., 2019.

Dans la deuxième partie de ce chapitre, nous décrirons les fonctions métaboliques et endocrines du seul tissu adipeux blanc, puisque ce dernier a été l'objet de cette thèse. Par commodité, nous utiliserons le terme « tissu adipeux ».

II. Le tissu adipeux : Fonctions métaboliques et endocrines

En effet, comme évoqué en préambule de ce chapitre, les deux fonctions principales du tissu adipeux sont ses fonctions métaboliques et ses fonctions endocrines, que nous allons détailler dans les paragraphes suivants.

1. Fonctions métaboliques du tissu adipeux

Une des fonctions principales du tissu adipeux est de libérer des lipides en période de jeun ou d'exercice prolongé, qui sont ensuite mobilisés par d'autres tissus (respectivement par les processus de lipogenèse et de lipolyse) (Kersten et al., 2001; Luo et al., 2016) (**Figure 21**).

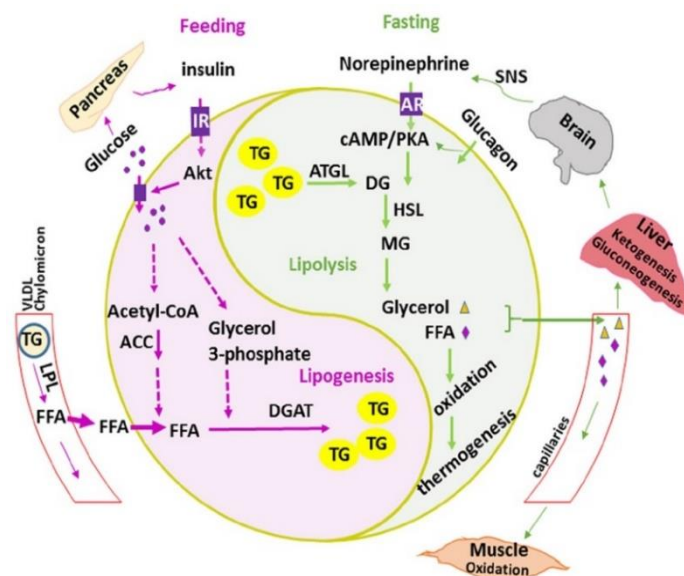


Figure 21 : Métabolisme et mobilisation lipidiques au niveau du tissu adipeux blanc.

Lipogenèse : transformation des glucides en acides gras (AG), biosynthèse de triglycérides (TG) et expansion de la gouttelette lipidique. Lipolyse : décomposition des TG en acides gras libres (FFAs) et en glycérol qui sera soit oxydé ou libéré. Tiré de Luo et al., 2016.

a. Lipogenèse

Les lipides sont stockés dans l'adipocyte sous forme de TG. La source principale de lipides est l'alimentation (chylomicrons et lipoprotéines de très basse densité (VLDL)) mais ils peuvent également provenir de la synthèse *de novo* à partir des glucides (lipogenèse *de novo*) (Schwarz et al., 2003) (**Figure 21**).

La lipogenèse *de novo*, peu présente chez l'Homme, consiste en la conversion des glucides en acides gras (AG). Tout d'abord le glucose va passer par le processus de glycolyse et par le cycle de Krebs pour produire du citrate au niveau de la mitochondrie. Ce citrate va être transporté dans le cytoplasme et donner de l'acétyl-CoA qui sera converti en malonyl-CoA. Puis l'acide gras synthase (FAS) va

convertir le malonyl-CoA en palmitate qui va lui-même être transformé en AG (Song et al., 2018). Cependant cette lipogenèse *de novo* est peu présente en conditions normales. Chez l'Homme, les AG utilisés pour la biosynthèse des TG au sein des adipocytes sont contenus dans les chylomicrons et les VLDLs. La lipoprotéine lipase (LPL), enzyme sécrétée par les adipocytes, prend en charge et permet la dégradation des chylomicrons et des lipoprotéines, et la libération des AG (Wang et al., 2009). Les AG vont être estérifiés de manière séquentielle. La diacylglycérol O-acyltransférase (DGAT) va catalyser la dernière étape et permettre de synthétiser les TG (Luo et al., 2016; Rutkowski et al., 2015). La lipogenèse peut être inhibée (hormone de croissance, leptine) ou stimulée (insuline) (Kersten, 2001).

b. Lipolyse

La lipolyse (ou hydrolyse des lipides) se met en place lors de besoin énergétiques (e.g., jeûne) ou lorsque les réserves en glycogène sont basses voire épuisées. Ce phénomène consiste en la conversion des TG en diglycérides (DG) puis en monoglycérides (MG) et à la formation d'AG. La triglycéride lipase de l'adipocyte (ATGL) permet tout d'abord la conversion des TG en DG (hydrolyse du premier AG des TG). Puis la lipase hormono-sensible (HSL) est responsable de l'hydrolyse des DG en MG. Les MG sont hydrolysés par la monoacylglycérol lipase ce qui produit un AG et une molécule de glycérol. Les acides gras non estérifiés (NEFAs) ainsi libérés vont être transportés et utilisés par d'autres tissus (via la β -oxydation ou réestérification) ou subir la β -oxydation au sein de la matrice mitochondriale de l'adipocyte. Le glycérol est transporté au niveau du foie où il pourra être converti en intermédiaires glycolytiques ou phosphorylé en G3P pour la synthèse des TG (Rutkowski et al., 2015). Plusieurs hormones peuvent réguler la lipolyse. Une baisse en insuline induit une suppression de la lipogenèse et une activation de la lipolyse. La libération de catécholamines par le système nerveux sympathique durant le jeûne active l'hydrolyse des lipides (Luo et al., 2016) (**Figure 21**).

2. Rôles physiologiques du tissu adipeux : Communication entre le tissu adipeux blanc et les autres tissus/systèmes

Le tissu adipeux sécrète de nombreux peptides, hormones et molécules - collectivement dénommés adipokines - qui agissent de manière auto-, para- et

endocrine. Ces adipokines agissent au niveau du tissu adipeux lui-même mais peuvent également cibler d'autres organes ou systèmes comme e.g., le cerveau, le foie, le pancréas, le système immunitaire, le système vasculaire ou les muscles. La sécrétion des adipokines peut être altérée et entraîner un dysfonctionnement du tissu adipeux et contribuer à l'émergence de différentes pathologies (Favaretto et al., 2021; Fasshauer et al., 2015).

Les adipokines ont de nombreux rôles comme la régulation de l'appétit et de la satiété (leptine), la sensibilité à l'insuline (adiponectine), la fonction endothéliale (VEGF), l'inflammation (cytokines : IL-1 β , IL-10, IL-6) (Fasshauer et al., 2015). Elles ont également des rôles au sein du tissu adipeux : elles modulent l'adipogénèse, la migration des cellules immunes dans le tissu et la fonction et le métabolisme des adipocytes (Al-Mansoori et al., 2022; Harris et al., 2014). Au niveau systémique, elles régulent et modulent différents processus (Vliora et al., 2023) (voir **Figure 22**).

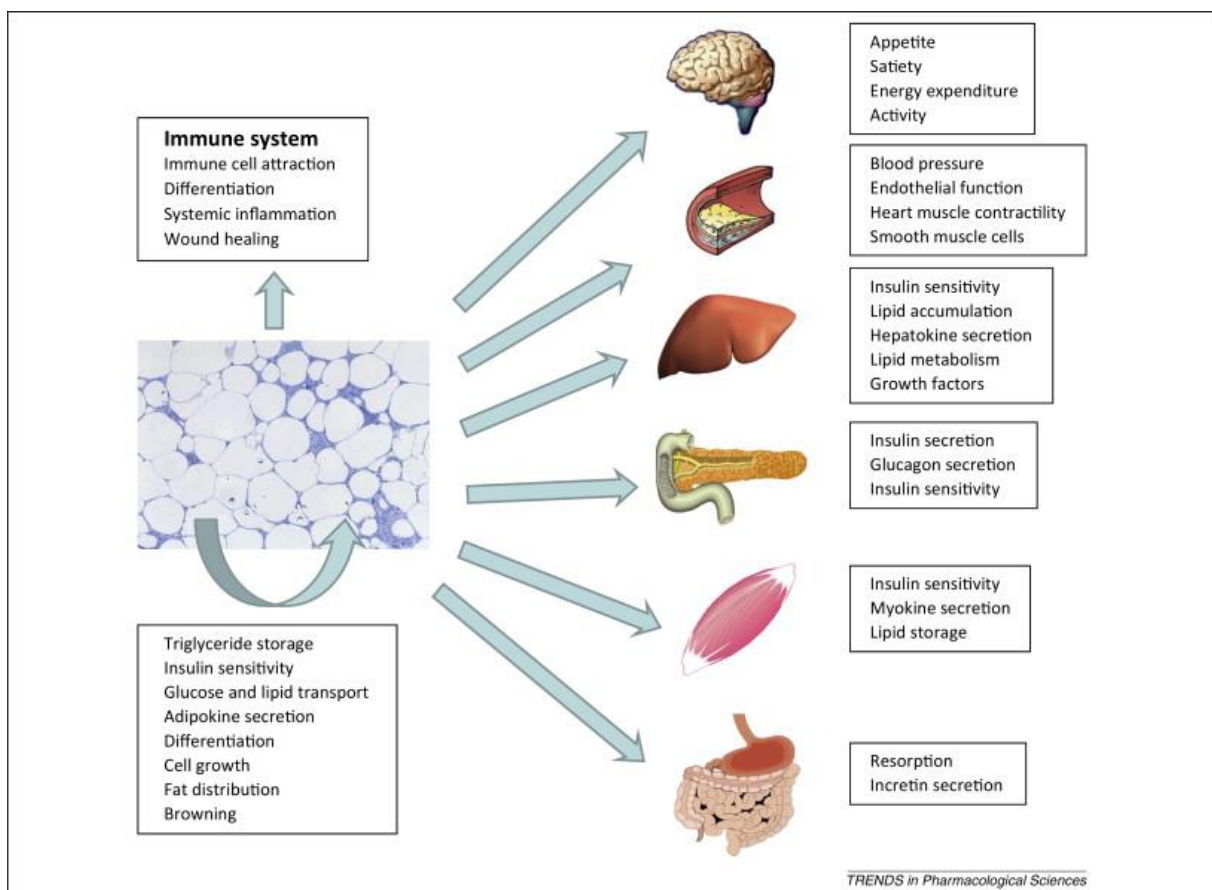


Figure 22 : Effets autocrines et endocrines des adipokines.

Les adipokines permettent le maintien de l'homéostasie au niveau du tissu adipeux lui-même mais également au niveau d'autres organes/tissus/systèmes, y compris le système immunitaire. Tiré de Fasshauer et al., 2015.

Il a été montré dans certaines études que les adipokines peuvent jouer un rôle dans la fonction des cellules immunes. Par exemple, la leptine peut agir sur différentes populations immunes. En effet, le récepteur à la leptine est présent sur la plupart des cellules du système immunitaire et est essentielle pour le développement des cellules hématopoïétiques, la prolifération et la survie des cellules immunes et leur fonction pro-inflammatoire (Gainsford et al., 1996). La leptine joue un rôle dans le développement des lymphocytes T. Une déficience en leptine entraîne l'atrophie du thymus et une réduction du nombre de lymphocytes circulants (Hick et al., 2006). Chez les souris déficientes en leptine (ob/ob) ou son récepteur (db/db), la réponse des lymphocytes T est réduite. Des quantités réduites de leptine et une réponse T dégradée sont synonyme d'une masse corporelle faible chez les humains, population plus susceptible aux infections (Lord et al., 1998). L'administration de leptine chez des enfants souffrant d'obésité pendant 4 ans a eu des effets bénéfiques notamment sur la masse grasseuse, l'hyperinsulinisme, l'hyperlipidémie et réponse des lymphocytes T (Farooqi et al., 2002). L'adiponectine joue également un rôle dans la régulation du système immunitaire inné. Cette adipokine régule la polarisation des macrophages. En effet le traitement de macrophages avec de l'adiponectine va permettre une augmentation de l'expression des marqueurs des macrophages *M2-like* comme l'arginase-1 et la diminution de l'expression de marqueurs des macrophages *M1-like* comme le TNF- α (Ohashi et al., 2010). Plusieurs études ont montré que la résistine peut agir comme une cytokine pro-inflammatoire permettant l'activation de cellules immunes et entraînant la sécrétion d'autres cytokines pro-inflammatoires (Silswal et al., 2005; Li et al., 2018).

Dans la troisième partie de ce chapitre, nous décrirons le rôle du tissu adipeux dans la défense contre les agents pathogènes.

III. Le tissu adipeux : Rôle dans la défense contre les agents pathogènes

1. Le tissu adipeux héberge de nombreuses cellules immunes

Le tissu adipeux est principalement composé d'adipocytes représentant la majorité du volume du tissu mais il comporte également une fraction nommé fraction

stromale vasculaire (SVF) qui contient notamment des cellules immunes innées et adaptatives. Traditionnellement, le tissu adipeux et le système immunitaire sont considérés comme deux entités distinctes : le tissu adipeux jouant un rôle dans la balance énergétique et le maintien de l'homéostasie, et le système immunitaire protégeant l'organisme contre les infections et les maladies. Les premières structures immunes à avoir été décrites au sein du tissu adipeux viscéral omental sont les *milky spots* (Krist et al., 1997; Liu et al., 2015b). Puis le rôle endocrine du tissu adipeux a été découvert (Kershaw et al., 2004; Coelho et al., 2013). Dans les années 1990, le tissu adipeux a été identifié comme source de TNF- α , dont l'expression est élevée en condition d'obésité (Hotamisligil et al., 1995). Les macrophages du tissu ont été décrits comme producteurs principaux de TNF- α et démontrés comme infiltrant massivement le tissu adipeux viscéral d'individus souffrant d'obésité (Weisberg et al., 2003). Ensuite, de très nombreuses populations et sous-populations de cellules immunes (innées et adaptatives) ont été progressivement identifiées au sein du tissu adipeux, et leur participation à la physiopathologie de l'obésité a été démontrée (**Figure 23, page 71**) (Mraz et al., 2014; Nishimura et al., 2009; O'Sullivan et al., 2016). A l'heure actuelle, il est clairement établi que le tissu adipeux dispose de son propre système immunitaire (Trim et al., 2022).

Dans la suite de ce paragraphe, nous décrivons les différentes cellules de l'immunité innée et adaptative qui ont été identifiées au sein du tissu adipeux (principalement caractérisées dans le contexte de l'obésité ou du syndrome métabolique).

a. Cellules immunes innées

Le tissu adipeux contient de nombreuses cellules immunes innées qui vont être modulées de manière quantitative et qualitative lors de désordres métaboliques ou d'infections.

a.1. Macrophages

Les macrophages représentent entre 40 et 60% des cellules immunes du tissu adipeux (Ghigliotti et al., 2014). Ces cellules ont la capacité de phagocyter les pathogènes et les cellules nécrotiques et apoptotiques. Il y a deux principaux phénotypes de macrophages. Premièrement, les macrophages activés de manière classique (par l'IFN- γ ou par les lipopolysaccharides bactériens) ou macrophages M1-

like, qui produisent des cytokines proinflammatoires, du monoxyde d'azote (NO) ou des dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) en réponse à une infection bactérienne ou virale. Les macrophages M1-like, inflammatoires et microbicides, promeuvent une réponse immune de type 1 (Spellberg et al., 2001). Deuxièmement, les macrophages activés de manière alternative (comme par l'IL-4, IL-10 ou l'IL-13) ou macrophages M2-like, qui produisent des cytokines anti-inflammatoires et modulatrices comme l'IL-10 et l'arginase (qui bloque la voie de l'iNOS) (Stein et al., 1992; Mills et al., 2000). Ils promeuvent les réponses immunes de type 2 (Spellberg et al., 2001). Les macrophages M2-like peuvent être divisés en trois sous-populations : les macrophages M2a-like induits par l'IL-4 et l'IL-13, les macrophages M2b-like induits par les complexes immuns, les agonistes des récepteurs Toll-like (TLRs) et les récepteurs de l'IL-1, et les macrophages M2c-like induits par l'IL-10 et les glucocorticoïdes (Martinez et al., 2008; Shapouri-Moghaddam et al., 2018; Oates et al., 2022).

En condition homéostatique, des macrophages sont présents au sein du tissu adipeux, ils sont nommés *Adipose Tissue Macrophages* ou ATMs et présentent un profil de type M2-like, dépendent du récepteur nucléaire *Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ* (PPAR γ) et produisent de l'IL-10 (Khan et al., 2020; Ghigliotti et al., 2014; Lumeng et al., 2007).

Chez des individus obèses, le nombre d'ATMs augmente, passant de 10% chez des individus sains à 40% chez des individus souffrant d'obésité (Weisberg et al., 2003) et ces macrophages vont changer de profil passant d'un profil de type M2-like, protecteur contre l'inflammation, à un profil de type M1-like dit « proinflammatoire » et qui contribue à la résistance à l'insuline (Lumeng 2007). Dans le tissu des personnes obèses, ces macrophages s'organisent en couronne autour d'adipocytes morts ou mourants formant les *Crown-Like Structures* ou CLSs (Wang et al., 2019; Murano et al., 2008). L'accumulation des macrophages est le résultat d'une infiltration accrue en partie due à la production de chémoattractants comme le *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) (Kanda et al., 2006) ou encore l'ostéopontine (Nomiya et al., 2007) mais aussi à une plus forte prolifération (Amano et al., 2014). L'accumulation des macrophages pourrait également résulter du renouvellement des ATMs dérivés du sac vitellin ou dérivés des monocytes de la

moelle osseuse (Khan et al., 2020; Ghigliotti et al., 2014; Lumeng et al., 2007; Weisberg et al., 2003; Ferrante et al., 2013).

a.2. Cellules dendritiques

Les cellules dendritiques (CDs) sont les cellules faisant le pont entre l'immunité innée et l'immunité adaptative grâce à leur capacité à présenter l'antigène aux cellules T naïves. Les CDs peuvent être divisées en différentes catégories : les CDs conventionnelles/myéloïdes (cDCs) (CD11c⁺), les CDs plasmacytoïdes (pDCs) (CD11c⁻CD303⁺) et un groupe de CDs inflammatoires générées à partir de l'activation in situ de monocytes sur le site de l'inflammation (Liu et al., 2016; Bañuls et al., 1993).

Dans le tissu adipeux viscéral, en conditions homéostatiques, deux sous-populations de cDCs sont retrouvées : les CD103⁺ cDC-1s et les CD11b⁺ cDC-2s qui vont instaurer un environnement avec un profil anti-inflammatoire (Macdougall et al., 2018). Les cDC-1s activent la voie Wnt/ β -caténine et les cDC-2s la voie PPAR γ (Macdougall et al., 2018). Ces voies permettent de ralentir l'apparition des désordres métaboliques liés à l'obésité (i.e., inflammation et résistance à l'insuline) (Macdougall et al., 2018). L'obésité chronique va interférer avec ces voies et donc bloquer l'effet « anti-inflammatoire » des CDs.

Dans un contexte d'obésité, les CDs vont s'accumuler dans le tissu adipeux viscéral, les cDCs vont permettre l'induction de réponses Th17 (Bertola et al., 2012), les pDCs vont produire des IFNs de type I qui vont entraîner la polarisation des ATMs en macrophages de type M1 (Ghosh et al., 2016).

a.3. Cellules lymphoïdes innées

Les cellules lymphoïdes innées ou ILCs (pour *innate lymphoid cells*) jouent un rôle crucial dans la protection contre les pathogènes. Elles peuvent être divisées en trois sous-catégories principales : les ILC1s (qui incluent les cellules NK) dépendantes de T-bet et qui sécrètent de l'IFN- γ et du TNF- α (Fuchs et al., 2016), les ILC2s dépendantes de GATA3 et qui sécrètent de l'IL-5/IL-13 et de l'IL-10 (Diefenbach et al., 2014), et les ILC3s dépendants de ROR- γ t et qui sécrètent de l'IL-17A/IL-22 (Diefenbach et al., 2014).

En condition homéostatique, les ILC1s sont présentes dans le tissu adipeux viscéral, sont des cellules plutôt résidentes et peu infiltrées qui régulent le nombre d'ATMs

(Boulenouar et al., 2017). Elles consistent en trois populations majeures : les cellules NK immatures, les cellules NK matures et un mélange d'ILC1s qui proviennent de différents progéniteurs (O'Sullivan et al., 2016; Boulenouar et al., 2017).

Lors du développement de l'obésité, le nombre d'ILC1s augmente puis il diminue lorsque l'obésité chronique est installée (O'Sullivan et al., 2016). Il va également y avoir une augmentation du recrutement et de l'expansion des cellules NK matures, une augmentation de la sécrétion d'IFN- γ et de TNF- α (O'Sullivan et al., 2016; Boulenouar et al., 2017) et une diminution de la dégranulation et de la production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules NK (Michelet et al., 2018).

Les ILC2s produisent des cytokines stimulant les éosinophiles, les macrophages et les cellules Th2 comme l'IL-5 et l'IL-13 et promeuvent le brunissement du tissu adipeux (Brestoff et al., 2015; Bénézech et al., 2019; Molofsky et al., 2013; Hams et al., 2013). L'IL-33 est essentielle pour le maintien, le recrutement et la prolifération des ILC2s (Olguin-Martinez et al., 2022).

Le nombre d'ILC2s va diminuer chez les individus obèses ce qui expliquerait en partie le défaut de thermogénèse chez ces individus (Brestoff et al., 2015). Au contraire un transfert d'ILC2s va permettre une diminution du poids et stabiliser l'homéostasie du glucose (Hams et al., 2013).

A l'inverse des ILC1s et ILC2s, la présence et le rôle des ILC3s au sein du tissu adipeux n'ont pas encore été clairement déterminés. Cependant O'Sullivan et son équipe ont souligné l'absence d'ILC3s dans le tissu adipeux blanc de souris minces ou obèses (O'Sullivan et al., 2016).

a.4. Neutrophiles

Les neutrophiles permettent la protection contre les pathogènes grâce à la sécrétion de granules contenant des peptides antimicrobiens et des protéines pro-inflammatoires (Rosales et al., 2018; Nauseef et al., 2014). Ils peuvent également libérer des ROS et des cytokines pour éliminer des pathogènes extracellulaires et recruter des cellules immunes sur le lieu de l'inflammation (Pillay et al., 2011). Les neutrophiles peuvent également tuer des pathogènes intracellulaires par nétose, grâce à la production de NETs, lesquels sont composés d'acides nucléiques et de peptides antimicrobiens (Fuchs et al., 2007).

En condition homéostatique, la fréquence des neutrophiles au sein du tissu adipeux est assez faible (< 1% des cellules non adipocytaires) et leur rôle exact reste mal connu (Elgazat-Carmon et al., 2008).

Chez les individus obèses, le nombre de neutrophiles augmente pour atteindre environ 2% (Talukdar et al., 2012). Ils vont produire plus d'élastase, responsable de l'inflammation du tissu adipeux mais également plus de NETs (Talukdar et al., 2012). L'excès d'acides nucléiques et de protéines antigéniques liées à ces NETs a pour conséquence une surproduction d'auto-anticorps et donc des désordres métaboliques liés à l'obésité (Revelo et al., 2016).

a.5. Eosinophiles

Les éosinophiles sont les producteurs majeurs d'IL-4 et d'IL-13 et jouent un rôle dans la défense de l'hôte notamment contre les parasites helminthes et les réactions allergiques (Zande et al., 2019; Capron et al., 1992).

En condition homéostatique, il y a de nombreux éosinophiles dans le tissu adipeux. Ils participent au brunissement de celui-ci grâce à la production de cytokines comme l'IL-4 et l'IL-13, à l'activation et l'accumulation des ATMs de type M2 par la production d'IL-4, la différenciation des Th2, l'activation des lymphocytes B (Wu et al., 2011).

Dans le tissu adipeux des individus obèses, le nombre d'éosinophiles diminue (Wu et al., 2011). De manière intéressante, la déficience en éosinophiles dans le tissu adipeux est associée à une prise de poids, une réduction de la tolérance au glucose, une résistance à l'insuline, et la diminution du nombre d'ATMs de type 2 chez des souris soumises à un régime riche en lipides (Wu et al., 2011). Néanmoins, la restauration du nombre d'éosinophiles par administration d'IL-5 ne permet pas de restaurer la protection contre le développement de l'obésité (Bolus et al., 2017). Cependant la production d'IL-5 et d'IL-13 par les ILC2s et les lymphocytes Th2 le recrutement d'éosinophiles au sein du tissu adipeux viscéral (Molofsky et al., 2013).

a.6. Mastocytes

Les mastocytes (MCs) dérivent de cellules souches hématopoïétiques, les cellules circulantes sont des progéniteurs immatures qui vont maturer de manière locale (AlZaim et al., 2020; Galli et al., 2005). Les mastocytes jouent un rôle important

durant les allergies et l'inflammation (Kawakami et al., 2002) mais participent également à la maturation des préadipocytes en adipocytes (Ishijima et al., 2013).

Dans le tissu adipeux viscéral d'individus obèses, le nombre de MCs augmente (Altintas et al., 2011). Ces cellules peuvent contribuer au dysfonctionnement du tissu adipeux associé à l'obésité par le phénomène de dégranulation et la libération de protéases (e.g., tryptase, chymase, cathepsines, MMP-9) (Pejler et al., 2010; Moreno et al., 2014; Divoux et al., 2012).

a.7. Cellules myéloïdes suppressives

Les cellules myéloïdes suppressives (MDSCs pour *myeloid-derived suppressor cells*) sont une population hétérogène de cellules myéloïdes immatures ayant des fonctions anti-inflammatoires telles que suppression des réponses des cellules T, modulation de la production de cytokines par les macrophages, et expression élevée des facteurs immunosuppresseurs comme l'arginase 1, des dérivés réactifs de l'oxygène et de l'azote (Gabrilovich et al., 2009; Veglia et al., 2021; Sinha et al., 2007; Bronte et al., 2003).

Le rôle et la présence des cellules myéloïdes suppressives dans le tissu adipeux ne sont pas encore bien définis. Cependant, il a été rapporté que chez des souris obèses (obésité résultant d'une déficience en leptine), le nombre de MDSCs dans le tissu adipeux augmente (Xia et al., 2011). Il a été également démontré que ces cellules peuvent bloquer la prolifération et induire l'apoptose des cellules T CD8⁺ et promouvoir le profil M2 des ATMs (Xia et al., 2011). Plusieurs facteurs ont été proposés comme favorisant l'accumulation des MDSCs dans le tissu adipeux, ce sont la leptine, les acides gras polyinsaturés et les lipides exogènes (Khan et al., 2020; Clements et al., 2018; Al-Khami et al., 2017).

b. Cellules immunes adaptatives

Le tissu adipeux contient également des cellules immunes adaptatives qui vont être modulées de manière qualitative et quantitative lors de désordres métaboliques ou d'infections.

b.1. Lymphocytes B

Les lymphocytes B sont essentiels dans la réponse immunitaire adaptative grâce à leur production de cytokines et d'anticorps, et la modulation des fonctions des autres cellules immunes (Winer et al., 2014). Les lymphocytes B peuvent être divisés en deux catégories principales : les lymphocytes B-1 et les lymphocytes B-2 selon l'origine de leurs progéniteurs (respectivement, foie fœtal et moelle osseuse (Pattarabanjird et al., 2021; Montecino-Rodriguez et al., 2006; Ghosn et al., 2011)), leur niche anatomique (cavités pleurale et péritonéale pour les lymphocytes B-1 et les organes lymphoïdes secondaires pour les lymphocytes B-2 (Kawahara et al., 2003; Allman et al., 2008)). Les lymphocytes B-1 sont des lymphocytes B *innate-like* qui produisent des anticorps en l'absence d'antigènes, créant une réponse humorale rapide indépendante des cellules T contre de nombreux antigènes et pathogènes (Alugupalli et al., 2004; Baumgarth et al., 2005) et peuvent être subdivisés en deux sous-catégories : B-1a (CD5+) et B-1b (CD5-) (Haas et al., 2005).

Les lymphocytes B-2 sont des lymphocytes B conventionnels qui ont besoin d'être en contact avec l'antigène afin de se différencier en cellules B mémoires ou en plasmocytes (Montecino-Rodriguez et al., 2012). Il existe également des lymphocytes B pouvant réguler les réponses immunes en produisant des cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10, l'IL-35 et le TGF- β : ce sont les lymphocytes B régulateurs (Breg), qui dérivent des lymphocytes B-1 ou B-2.

En condition homéostatique, le ratio B1/B2 varie selon les dépôts de tissu adipeux, par exemple celui-ci est plus important dans le tissu adipeux périvasculaire, le tissu adipeux blanc épique et le tissu adipeux brun que dans le tissu adipeux blanc sous-cutané (Srikakulapu et al., 2020).

L'obésité va induire l'accumulation des lymphocytes B, en particulier les lymphocytes B-2 produisant des IgG, sans stimulation exogène car lors de l'obésité des antigènes du soi vont être libérés (hypoxie, cytotoxicité cellulaire et dégâts de l'ADN) (Winer et al., 2011; Frasca et al., 2020). Contrairement aux lymphocytes B-2, le nombre de lymphocytes B-1 est diminué lors de l'obésité et, de plus, ces cellules produiront moins d'IL-10 (Shen et al., 2014). Enfin, l'obésité est également associée à une diminution du nombre de Breg fonctionnels au sein du tissu adipeux (Khan et al., 2020; Nishimura et al., 2013).

b.2. Lymphocytes T

Les lymphocytes T sont essentiels à la réponse immune adaptative, et peuvent être classés en différentes catégories selon l'expression de certains marqueurs phénotypiques, la nature du complexe moléculaire qui assure la spécificité de reconnaissance antigénique (le récepteur T ou TCR), et leur sécrétion de cytokines (Cano et al., 2013).

Les lymphocytes T avec un TCR $\alpha\beta$ sont subdivisés en (i) lymphocytes T CD4⁺ (lymphocytes auxiliaires ou helper) (eux-mêmes pouvant être subdivisés en lymphocytes Th1 produisant de l'IFN- γ les Th2, produisant de l'IL-4, Th17, produisant de l'IL-17, et en lymphocytes Tregs exprimant Foxp3 et produisant de l'IL-10), (ii) lymphocytes T CD8⁺ (lymphocytes cytotoxiques) induisant l'apoptose par la libération de granules cytolytiques ou l'expression de protéines transmembranaires induisant la mort cellulaire comme FasL et (iii) lymphocytes $\gamma\delta$ exprimant les chaînes $\gamma\delta$ du TCR (Cano et al., 2013; Khan et al., 2020).

En condition homéostatique, le tissu adipeux est enrichi en Tregs qui sont régulés par PPAR γ (Feuerer et al., 2009; Cipolletta et al., 2012).

Dans le contexte d'obésité, l'accumulation des lymphocytes T dans le tissu adipeux a été rapporté (Wu et al., 2007a; Winer et al., 2009). De plus, les lymphocytes CD4⁺ accumulés dans le tissu adipeux produisent plus d'IFN- γ que chez les individus normopondéraux, suggérant une polarisation vers le profil Th1 (Winer et al., 2009; Strissel et al., 2012). L'IFN- γ contribuerait à la résistance à l'insuline et stimulerait l'activation des macrophages (Winer et al., 2009; McLaughlin et al., 2014). Il y a également une augmentation de Th17 (Bertola et al., 2012) mais leur rôle spécifique n'est pas encore élucidé. Le nombre de lymphocytes T CD8⁺ augmente également dans le tissu adipeux pendant l'obésité, et il a été rapporté qu'ils sécrètent plus d'IFN- γ , de granzyme B (Nishimura et al., 2009; McLaughlin et al., 2014). De manière intéressante, l'absence de lymphocytes T CD8⁺ (après traitement avec des anticorps anti-CD8) protège du développement de l'obésité et des désordres métaboliques qui lui sont associées comme l'infiltration de nombreux macrophages (Nishimura et al., 2009). Dans le contexte d'obésité, une nette diminution des lymphocytes Treg peut être soulignée, cellules essentielles pour la tolérance au non danger et le contrôle des réponses Th1 et Th17. De plus leur réduction, au cours de l'obésité, précède une accumulation des populations de macrophages (Feuerer et al., 2009). De même

l'obésité est associée avec la présence de populations de lymphocytes présentant un répertoire de TCR limité (Yang et al., 2010).

b.3. Lymphocytes T innate-like

Les lymphocytes T innate-like (ILTs, pour *innate-like T cells*) sont des lymphocytes T non conventionnels qui possèdent à la fois des caractéristiques de cellules immunes innées leur permettant de répondre rapidement à un stress et aux pathogènes, et des caractéristiques de cellules immunes adaptatives, notamment l'expression de récepteurs spécifiques aux antigènes (Wencker et al., 2014; Gao et al., 2015). Il y a trois populations principales d'ILTs : les cellules T Natural Killer (NKT), les cellules T $\gamma\delta$ et les lymphocytes MAIT (*Mucosal-Associated Invariant T*) (Khan et al., 2020). Les cellules NKT sont activées par la reconnaissance de peptides de nature glycolipidique présentés par la protéine du CMH I non classique nommée CD1d (Baranek et al., 2020). Ces cellules peuvent être divisées en deux catégories selon la diversité de leur TCR : les cellules NKT invariant ou de type I (iNKT) exprimant un TCR $\alpha\beta$ semi-invariant, et les cellules NKT variants ou de type II (vNKT) exprimant des TCRs plus variables (Pellicci et al., 2018; Cui et al., 2019). Les cellules $\gamma\delta$ (cellules T non conventionnelles, *innate-like* ou transitionnelles) reconnaissent des antigènes non peptidiques qui sont plus exprimés par les cellules stressées et sécrètent des cytokines comme l'IFN- γ , le TNF- α et l'IL-17A (Bonneville et al., 2010). Les cellules MAIT sont restreintes par le MR1 (*Major histocompatibility complex, class I-related*) exprimé par la plupart des cellules et se liant à des métabolites de vitamines produits par certaines bactéries. Les cellules MAIT sont moins présentes chez la souris que chez l'Homme (Le Bourhis et al., 2011).

En condition homéostatique, il a été rapporté que le tissu adipeux est enrichi en cellules iNKT, qui permettent la différenciation des ATMs en profil M2 (Ji et al., 2012). Il est intéressant de noter que les cellules iNKT du tissu adipeux sont différentes de celles circulant dans le sang : elles expriment le facteur de transcription E4BP4 mais n'expriment pas PLZF, et produisent de l'IL-2 et de l'IL-10 (Lynch et al., 2015). Le rôle des cellules MAIT dans le tissu adipeux est encore très peu connu (Toubal et al., 2019). Durant l'obésité le nombre de cellules iNKT va diminuer mais leur rôle exact n'est pas encore connu. Les cellules vNKT joueraient un rôle dans l'obésité, un transfert de ces cellules permet une perte de poids et une stabilisation de l'homéostasie du glucose (Hams et al., 2013). Chez les individus obèses, la fréquence

des cellules MAIT dans le tissu adipeux va augmenter, leur production d'IL-17 est augmentée et celle d'IL-10 diminuée (Magalhaes et al., 2015). Le rôle des cellules $\gamma\delta$ au cours de l'obésité n'est pas encore connu.

Ainsi, de nombreux types et sous-types de cellules immunes innées et adaptatives ont été identifiés dans le tissu adipeux et leur rôle a majoritairement été étudié dans le contexte de l'obésité. La **Figure 23** résume les principales cellules immunes résidentes ou infiltrées chez des individus normo-pondéraux ou souffrant d'obésité.

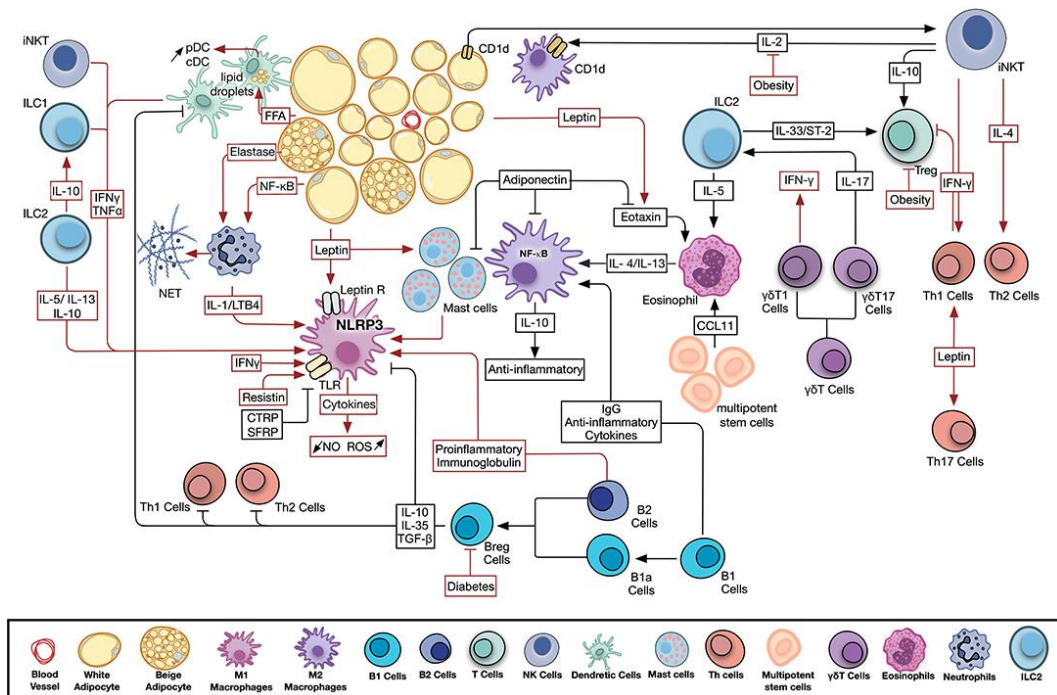


Figure 23 : Nature des cellules immunes résidentes ou infiltrées dans le tissu adipeux chez les individus normo pondéraux ou obèses.

Un dialogue existe entre les adipocytes, les adipocytokines et les cellules immunes. Au cours du développement de l'obésité, le profil des adipocytokines et l'activité des cellules immunes sont modifiés, ce qui conduit à une inflammation locale qui évolue progressivement en inflammation chronique de bas-grade systémique. Homéostasie du tissu adipeux : flèches noires, dysfonctionnement métabolique tel que rencontré lors de l'obésité : flèches rouges. Tiré d'AlZaim et al., 2020.

2. Rôle du tissu adipeux dans la défense contre les agents pathogènes

Nous venons de l'évoquer, le tissu adipeux contient de nombreuses cellules immunes innées et adaptatives et ainsi, pourrait contribuer aux réponses immunes anti-infectieuses.

De fait, depuis plusieurs années le tissu adipeux est décrit comme étant une cible privilégiée pour certains pathogènes : des bactéries (e.g., *Mycobacterium tuberculosis* (Agarwal et al., 2014)), des virus (e.g., cytomégalovirus (Contreras et al., 2019), virus influenza A (Ayari et al., 2020)), et des parasites (e.g., *Trypanosoma cruzi* (Shoemaker et al., 1970) (Bourgeois et al., 2019; Barthelemy et al., 2023)).

Lors de notre thèse, nous avons publié une revue sur ce thème (Barthelemy et al., 2023), dont les grandes lignes sont reprises ci-dessous.

a. Parasites

Le tissu adipeux est associé à certains parasites lors de leur cycle de vie. Le parasite *Trypanosoma cruzi* (responsable de la maladie de Chagas) est retrouvé directement à l'intérieur des adipocytes (Combs et al., 2005). *Trypanosoma brucei* (responsable de la maladie du sommeil), quant à lui, est retrouvé au niveau des espaces interstitiels entre les adipocytes (Caljon et al., 2016). Les parasites Plasmodium (responsables de la malaria chez les humains) infectent les érythrocytes qui peuvent adhérer aux vaisseaux sanguins approvisionnant les tissus adipeux (Franke-Fayard et al., 2005; Tanowitz et al., 2017).

a.1. *Trypanosoma cruzi* et *Trypanosoma brucei*

La présence de *Trypanosoma cruzi* au niveau des tissus adipeux va être à l'origine d'une inflammation locale, d'un recrutement et du stress oxydatif des macrophages, ainsi que de la réduction de l'accumulation des lipides, de la taille des adipocytes et de la masse grasseuse notamment due à une augmentation de l'expression des enzymes lipolytiques (Nagajyothi et al., 2012; Combs et al., 2005; Wen et al., 2014). Une infection par *T. cruzi* résulte en une plus forte expression de cytokines et de chemokines proinflammatoires ainsi qu'à la migration de macrophages F4/80⁺. Il y a également une réduction du taux d'adiponectine dans le sérum et de son expression dans le tissu adipeux (Nagajyothi et al., 2012; Combs et al., 2005). La trypanosomiase africaine, aussi appelée maladie du sommeil, est transmise par les mouches tsé-tsé via le parasite *Trypanosoma brucei*. Les deux niches majeures sont en début d'infection le sang puis les trypanosomes vont franchir la barrière hémato-encéphalique. Le tissu adipeux se trouve être la troisième niche où les parasites peuvent s'accumuler et se répliquer (Trindade et al., 2016).

a.2. Plasmodium falciparum

Plasmodium falciparum est responsable en majorité de la mortalité due à la malaria (Snow et al., 2015). Le parasite peut être retrouvé au niveau des érythrocytes séquestrés dans les vaisseaux du tissu adipeux sous-cutané, le plus souvent dans les cas sévères (Franke-Fayard et al., 2005). La séquestration du parasite dépend de CD36, récepteur régulant le stockage des lipides et la lipolyse (Abumrad et al., 1993). Il a été démontré que la présence d'érythrocytes infectés au niveau des vaisseaux du tissu adipeux blanc augmente la perméabilité vasculaire locale et la production de leptine (Mejia et al., 2021; Barthelemy et al., 2023).

a.3. Leishmania infantum

Récemment, il a été décrit que l'espèce de *Leishmania*, *Leishmania infantum* (agent de la leishmaniose), peut être retrouvée au niveau du tissu adipeux. En effet sa présence a été montrée (chez la souris) au niveau du tissu adipeux blanc sous-cutané, péri-ovarien et dorsal et majoritairement au niveau du tissu adipeux brun (Schwing et al., 2021; Michel et al., 2011).

b. Virus

b.1. Adénovirus

Plus de 80 adénovirus (AdV) différents peuvent infecter l'Homme par les tractus respiratoire, oculaire et gastrointestinal. L'infection par les adénovirus est responsable de symptômes aigus ou chroniques (Greber et al., 2019). L'adénovirus Ad-36 est le premier virus humain à avoir été identifié comme pouvant induire l'obésité chez les animaux (Dhurandhar et al., 2000). Ce virus peut être retrouvé au niveau du tissu adipeux humain (Ponterio et al., 2015). *In vitro*, l'Ad-36 augmente la différenciation adipocytaire et l'accumulation de triglycérides (Whigham et al., 2006). Dans les modèles animaux, il a été montré que l'infection par Ad-36 réduit les taux sanguins de cholestérol et de triglycérides (Whigham et al., 2006; Vangipuram et al., 2007). L'infection par Ad-36 entraîne également une baisse de l'expression du gène de la leptine (Vangipuram et al., 2007), et une augmentation de l'expression du gène de l'adiponectine (Jiao et al., 2014).

b.2. Virus de l'immunodéficience humaine

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est à l'origine du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) (Blattner et al., 1988). Le tissu adipeux blanc a été décrit comme étant un réservoir et un site majeur d'inflammation durant le VIH chronique, tout comme son homologue le virus d'immunodéficience simienne (VIS) (Dupin et al., 2002; Couturier et al., 2015 et 2016). Des lymphocytes T CD4⁺ mémoires infectés sont retrouvés en nombre important dans le tissu adipeux lors d'une infection par le VIH. Le virus retrouvé dans ces lymphocytes est capable de se répliquer et est donc infectieux. De plus les adipocytes vont pouvoir interagir avec les lymphocytes T CD4⁺ et ainsi instaurer une réponse immune et de l'inflammation ce qui pourrait être à l'origine de la persistance du virus dans le tissu (Couturier et al., 2018). Lors d'une infection à VIS, la nature et le nombre des cellules immunes dans le tissu adipeux vont être modifiés, et il va y avoir une dysfonction des adipocytes (i.e., suppression de l'expression de la majorité des gènes impliqués dans l'adipogenèse) et une dyslipidémie (diminution du cholestérol et des acides gras libres dans le sérum et augmentation des triglycérides). Tous ces changements sont également retrouvés chez des patients atteints du VIH (Couturier et al., 2016).

b.3. Cytomégalovirus

Le cytomégalovirus (CMV), un virus de la famille des herpès virus, infecte la majorité de la population mondiale, et l'infection par ce virus se manifeste de manière asymptomatique ou par une dysfonction des organes chez des patients immunodéprimés (Gupta et al., 2022). Le virus est retrouvé dans le tissu adipeux viscéral (Contreras et al., 2019). Le tissu est alors enrichi en cellules T CD8⁺ spécifiques au CMV avec en parallèle des taux de cytokines inflammatoires élevés (Contreras et al., 2019). L'inflammation en réponse à l'infection par le CMV serait corrélée au développement d'une hyperglycémie chez la souris (Contreras et al., 2019).

b.4. Virus de la chorioméningite lymphocytaire

Le virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV) est un pathogène responsable de la chorioméningite lymphocytaire se présentant sous forme de méningite (céphalées, nausées, ...) (Bonthius et al., 2012). Ce virus se réplique dans le tissu adipeux ce qui entraîne l'infiltration de cellules T spécifiques qui permettent l'élimination de l'infection et qui vont persister en tant que cellules mémoires. Ces

cellules présentent des marqueurs phénotypiques uniques en comparaison des lymphocytes mémoires de la rate (Misumi et al., 2019).

b.5. Virus influenza

Peu d'études ont démontré jusque-là que le virus influenza peut infecter le tissu adipeux blanc à l'exception de l'étude de Bouwman de 2008 qui indique que les adipocytes peuvent être infectés par IAV *in vitro* (Bouwman et al., 2008) et de l'étude de Nishimura de 2000 montrant que IAV (H5N1) peut cibler le tissu adipeux blanc *in vivo* (Nishimura et al., 2000). Notre équipe a étudié les conséquences métaboliques d'une infection à H3N2 et son impact sur le SCAT et le VAT. Les souris infectées présentent des altérations de leur métabolisme énergétique qui persistent même après la guérison. L'ARN viral a été détecté dans le SCAT et le VAT. De plus des cellules immunes (CD45⁺) infectées ont été retrouvées en particulier dans le SCAT. En parallèle, il a été décrit que la voie de signalisation IFN type I était activée et que la voie de biosynthèse du cholestérol était inhibée suggérant l'activation de la réponse immune innée antivirale (Ayari et al., 2020). Le virus influenza peut également infecter le VAT mésentérique. L'infection est associée à une diminution du nombre d'adipocytes, une augmentation de sécrétion de leptine, visfatine et chémérine et une diminution de la sécrétion d'adiponectine (Zeng et al., 2021). Récemment il a été démontré que IAV peut se disséminer dans le tissu adipeux périvasculaire dans un modèle de souris gestante infectée (Oseghale et al., 2022b).

b.6. Virus SARS-CoV-2

L'équipe de Reiterer a été la première à suggérer que le SARS-CoV-2 pouvait cibler le tissu adipeux blanc. Dans cette étude, il est reporté que les adipocytes murins infectés par le SARS-CoV-2 produisent moins d'adiponectine. Dans un modèle d'hamster doré infecté l'ARN viral et une expression faible d'adiponectine ont été mis en évidence dans le tissu adipeux blanc. Cela était associé à une forte réponse inflammatoire antivirale et à un état de résistance à l'insuline (Reiterer et al., 2021). Le SARS-CoV-2 est également souvent détectable dans le tissu adipeux blanc de patients décédés de la COVID-19 (Zickler et al., 2022). Les auteurs ont démontré que le virus peut se propager des poumons vers le tissu adipeux blanc ce qui entraîne une inflammation locale et un changement dans le métabolisme de l'organisme (Zickler et al., 2022). Le virus a été également détecté dans le tissu adipeux médiastinal (Hirschbühl et al.,

2021). L'équipe de Martínez-Colón a identifié les adipocytes matures et les macrophages comme étant les principales cibles du SARS-CoV-2 (Martínez-Colón et al., 2022), ce qui a été confirmé par Colleluori (Colleluori et al., 2022). Les préadipocytes sont non permissifs à l'infection appuyant le fait que le métabolisme lipidique est important pour la propagation du SARS-CoV-2 (Zickler et al., 2022; Dias et al., 2020).

c. Bactéries

c.1. Mycobacterium tuberculosis

Mycobacterium tuberculosis (Mtb), agent responsable de la tuberculose, peut persister dans son hôte pendant une longue durée (Parrish et al., 1998). Les principales cibles sont les poumons et les ganglions lymphatiques, cependant Mtb peut être retrouvé au niveau du tissu adipeux blanc qui constituerait un important réservoir pour cette bactérie (Parrish et al., 1998; Agarwal et al., 2014). En effet, Mtb a été isolé à partir du tissu adipeux sous-cutané et de différents dépôts de tissu adipeux viscéraux (i.e., péri-gonadique, péri-rénal et mésentérique) chez des souris infectées (Agarwal et al., 2014). Chez des patients infectés par Mtb, l'ADN bactérien a été détecté dans les tissus adipeux entourant les reins, l'estomac, les ganglions lymphatiques, le cœur et la peau et également au niveau du tissu adipeux péri-nodal (Neyrolles et al., 2006). Par ailleurs, il a été rapporté que Mtb peut entrer dans les adipocytes et y survivre de manière non-répliquative et dormante (Neyrolles et al., 2006).

Une infection par Mtb chez des souris va entraîner le recrutement de lymphocytes T CD8⁺ et de cellules NK produisant de l'IFN- γ dans le tissu adipeux, participant à l'inflammation locale (Beigier-Bompadre et al., 2017). De manière intéressante, l'infiltration de cellules immunes dans le tissu adipeux de souris infectées par Mtb a également été décrite dans le tissu adipeux brun (Martinez et al., 2019). Les signaux inflammatoires produits localement par les adipocytes vont perturber le métabolisme lipidique des adipocytes ce qui résulte en une hypertrophie adipocytaire dans les tissus adipeux blanc et brun *in vivo* (Martinez et al., 2019). Paradoxalement, cela résulte également en une augmentation de la sensibilité à l'insuline et de la tolérance au glucose au niveau systémique (Martinez et al., 2019).

c.2. Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus est une bactérie commensale et un pathogène opportuniste qui peut être fatal. Les infections à staphylocoques sont associées à des désordres métaboliques comme le diabète (Jacobsson et al., 2007). Cependant certaines données cliniques récentes suggèrent qu'une augmentation de la masse adipeuse serait associée à un meilleur rétablissement chez des patients infectées par *S. aureus*, notamment grâce à la production d'adipokines anti-inflammatoires (Hanses et al., 2010). Il a été démontré que l'infection des adipocytes par *S. aureus* était dose dépendante. De plus un inoculum bactérien peu important n'affecte pas la viabilité cellulaire (Hanses et al., 2011). La survie intracellulaire de la bactérie est glucose-dépendante et insulino-indépendante (Hanses et al., 2011). L'infection va aussi augmenter les sécrétions de MCP-1, visfatine et IL-6, et à l'inverse va diminuer les sécrétions de résistine et d'adiponectine (Hanses et al., 2011). Enfin, les adipocytes infectés par *S. aureus* ont de plus fortes concentrations intracellulaires en triglycérides et de plus larges gouttelettes lipidiques du fait d'une diminution de la lipolyse (Hanses et al., 2011).

c.3. Coxiella burnetii

Coxiella burnetii, responsable de la fièvre Q, peut persister chez l'Homme et les rongeurs (Raoult et al., 2005). Il a été décrit que la bactérie peut être retrouvée dans le tissu adipeux blanc (dépôts sous-cutanés et viscéraux) et dans le tissu adipeux brun jusqu'à quatre mois après le début de l'infection alors qu'elle n'est pas détectée dans le sang, la rate, le foie et les poumons dès 30 jours d'infection (Bechah et al., 2014). *C. burnetii* infecterait les adipocytes, ce qui expliquerait que le transfert de tissu adipeux provenant de souris infectées chez des souris immunodéprimées naïves entraîne l'infection de ces dernières (Bechah et al., 2014). La bactérie cible les macrophages et les adipocytes. De plus, *in vitro*, *C. burnetii* peut infecter et se répliquer au sein des adipocytes (Bechah et al., 2014).

c.4. Rickettsia prowazekii

Rickettsia prowazekii est l'agent responsable du typhus exanthématique, maladie potentiellement mortelle qui, jusqu'à récemment, était considérée comme une maladie du passé. Cependant, elle est réapparue ces dernières années sous forme d'épidémies localisées en Europe, en Russie, et aux États-Unis (Raoult et al., 1999).

Chez la souris, *R. prowazekii* est détecté au niveau du tissu adipeux mais pas dans le foie, la rate, les poumons ou le système nerveux central quatre mois après la guérison de la première infection (Bechah et al., 2010). *In vitro*, *R. prowazekii* est capable d'infecter et de se répliquer dans des adipocytes murins (Bechah et al., 2010). L'ensemble de ces données suggère que le tissu adipeux pourrait être un réservoir pour des infections dormantes à *R. prowazekii* (Bechah et al., 2010).

c.5. *Listeria monocytogenes*

Listeria monocytogenes est une bactérie d'origine alimentaire responsable de la listériose, qui peut être létale chez des individus immunodéprimés (Radoshevich et al., 2017). *L. monocytogenes* peut infecter les adipocytes *in vitro*, ce qui entraîne une augmentation de l'expression des gènes codant MCP-1 et l'adiponectine (Sashinami et al., 2010). Une étude de Caputa et collègues en 2022 démontre que le tissu adipeux périnodal n'est pas nécessaire pour le développement d'une réponse immunitaire adaptative lors de l'infection (Caputa et al., 2022). La production de NO par les adipocytes permet l'élimination des bactéries intracellulaires. De plus, les cellules NK et iNKT du tissu adipeux vont produire de l'IFN- γ et un changement fonctionnel des adipocytes est observé : leurs fonctions métaboliques diminuent au profit de l'acquisition de fonctions anti-bactériennes (Caputa et al., 2022; Barthelemy et al., 2023).

c.6. *Chlamydomydia pneumoniae*

Chlamydomydia pneumoniae est un pathogène intracellulaire obligatoire qui a besoin de nutriments comme l'ATP, des acides aminés et des lipides des cellules hôtes pour se répliquer (Walenna 2018). *C. pneumoniae* est responsable d'infections de l'appareil respiratoire comme la pneumonie (Walenna 2018). Il a été démontré que *C. pneumoniae* peut infecter des préadipocytes et des adipocytes *in vitro*. Les taux de TNF- α sont plus élevés dans les cellules infectées et cette augmentation est associée avec une inhibition de la différenciation des adipocytes (Shi 2008). *C. pneumoniae* peut infecter et proliférer au sein des adipocytes murins en induisant la lipolyse afin d'obtenir les nutriments nécessaires pour sa réplication, au détriment de la cellule hôte : la bactérie exploiterait la FABP4 (*Fatty Acid-Binding Protein 4*) de l'hôte pour faciliter la mobilisation des lipides et sa réplication intracellulaire au sein des adipocytes (Walenna 2018).

Ainsi, le tissu adipeux peut être la cible de différents pathogènes, voire représenter un réservoir pour ces derniers, de plus, une réponse de défense contre ces infections peut y être initiée.

Les pathogènes retrouvés dans le tissu adipeux sont récapitulés dans le **Tableau 4**, ci-dessous, issu de notre publication (Barthelemy et al., 2023).

Tableau 4 : Pathogènes retrouvés dans les tissus adipeux.

WAT= tissu adipeux blanc ; TA= tissu adipeux ; SCAT= tissu adipeux sous-cutané ; VAT= tissu adipeux blanc viscéral ; BAT= tissu adipeux brun ; VIH= virus de l'immunodéficience humaine ; VIS= virus de l'immunodéficience simienne ; SIDA= syndrome d'immunodéficience acquise ; SARS-CoV-2= severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 ; COVID-19= coronavirus disease-19. Tiré de Barthelemy et al., 2023.

Espèces	Maladie	Types de TA	Cellules cibles du TA	Références
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberculose	- WAT (SCAT, VAT, tissus adipeux perirénal, péricardiaque, périnodal et mésentérique) - BAT ?	- Adipocytes - Cellules stromales vasculaires (préadipocytes, lymphocytes T CD8+)	Agarwal 2014 ; Neyrolles 2006 ; Beigier-Bompadre 2017
<i>Coxiella burnetii</i>	Fièvre Q ou coxiellose	- WAT (SCAT, VAT) - BAT	- Adipocytes - Cellules stromales vasculaires (macrophages)	Bechah 2014
<i>Rickettsia prowazekii</i>	Typhus épidémique	- WAT - BAT ?	- Adipocytes	Bechah 2010
<i>Listeria monocytogenes</i>	Listeriose	- WAT - BAT ?	- Adipocytes - Cellules stromales vasculaires (lymphocytes CD8+)	Sashinami 2010
<i>Clamydophyla pneumoniae</i>	Pneumonie	- WAT ? - BAT ?	- Adipocytes	Shi 2008 ; Walenna 2018
<i>Staphylococcus aureus</i>	Sepsis, Pneumonie, infections de la peau	- WAT - Pas le BAT	- Adipocytes	Hanses 2011 ; Zhang 2015
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Maladie de Chagas	- WAT (SCAT) - BAT	- Adipocytes	Shoemaker 1970 ; Lenzi 1996 ; Buckner 1999

Introduction – Chapitre II

<i>Trypanosoma brucei</i>	Trypanosomie africaine (maladie du sommeil)	- WAT (SCAT) - BAT	- Espaces interstitiels entre les adipocytes	Trindade 2016 ; Caljon 2016 ; Capewell 2016
<i>Plasmodium falciparum</i>	Malaria	- WAT (SCAT) - BAT ?	- Séquestration des globules rouges infectés dans la microvasculature du TA	Wilairatana 2000 ; Franke-Fayard 2010
<i>Plasmodium berghei</i>	Malaria	- WAT (SCAT) - BAT ?	- Séquestration des globules rouges infectés dans la microvasculature du TA	Franke-Fayard 2005
<i>Leishmania infantum</i>	Leishmaniose viscérale	- WAT (VAT) - BAT	- Adipocytes	Michel 2011 ; Schwing 2021
Adenovirus (Adv36)	Grippe légère	- WAT (VAT) - BAT ?	- Adipocytes - Cellules stromales vasculaires (préadipocytes)	Dhurandhar 2002 ; Ponterio 2015 ; Salehian 2010 ; Barrera-Alcocer 2021
VIH (VIS)	SIDA	- WAT (SCAT & VAT) - Pas le BAT	- Cellules stromales vasculaires (lymphocytes T CD4+, macrophages) ?	Couturier 2015, 2016 et 2018 ; Damouche 2015 ; Hsu 2017
Virus de la chorioméningite lymphocytaire	Troubles neurologiques	- WAT (VAT) - Pas le BAT	- Adipocytes - Cellules stromales vasculaires (lymphocytes T)	Misumi 2019 ; Baazim 2019
Cytomégalovirus	Athérosclérose Troubles cardio-vasculaires, cancer de la prostate	- WAT (VAT, TA péri-pancréatique) - BAT	- Adipocytes - Cellules stromales vasculaires (préadipocytes, lymphocytes T)	Contreras 2019 ; Bruggeman 1987 ; Price 1990
Virus influenza	Grippe	- WAT (SCAT, VAT épидidymaire, mésentérique, péri-vasculaire) - BAT ?	- Adipocytes - Cellules stromales vasculaires (préadipocytes, cellules hématopoïétiques)	Nishimura 2000 ; Ayari 2020 ; Zeng 2021 ; Oseghale 2022

Introduction – Chapitre II

Virus SARS-CoV-2	COVID-19	<ul style="list-style-type: none">- WAT (SCAT, VAT épидидymaire et médiastinal)- BAT ?	<ul style="list-style-type: none">- Adipocytes- Cellules stromales vasculaires (macrophages)	Reiterer 2021; Hirschbühl 2021; Zickler 2022; Martínez-Colón 2022; Bogard 2023
------------------	----------	---	---	---

Chapitre III. Le vieillissement : Un processus physiologique touchant également le tissu adipeux

I. Le vieillissement : Généralités

La population mondiale vieillit ; les personnes de plus de 65 ans constituant le groupe d'âge dont la croissance est la plus rapide. Cette population aura plus que doublé entre 2020 et 2050, alors que les personnes âgées de 80 ans et plus devraient être cinq fois plus nombreuses à l'issue de cette même période, et atteindre le nombre de 450 millions (vs. 157 millions en 2022) (WHO 2022). Ainsi, les problématiques liées au vieillissement représentent actuellement des défis sociétaux majeurs, que ce soit sur le plan économique, politique et de santé publique.

Par ailleurs, comme nous l'avons évoqué dans le Chapitre I d'Introduction, les personnes âgées sont plus sensibles aux infections respiratoires d'origine virale (notamment par les virus influenza et SARS-CoV-2) (Delval et al., 2023; Pijls et al., 2020; Chen et al., 2021; Hernandez-Vargas et al., 2014; McElhaney et al., 2020). La plus forte susceptibilité des individus âgés est en partie expliquée par le déclin progressif de leur système immunitaire, ainsi que nous allons le voir dans ce Chapitre, y compris au sein du tissu adipeux, notre tissu de prédilection.

1. Définition biologique du vieillissement

Le vieillissement peut être défini comme l'apparition de détériorations des fonctions biologiques nécessaires à la survie et à la fertilité au cours du temps et ne dépendent pas forcément de l'âge de la personne (WHO 2022, Gilbert et al., 2000; Estebansari et al., 2020). Le vieillissement est caractérisé par la perte progressive de l'intégrité physiologique ce qui mène à la perte de certaines fonctions, et à une plus forte vulnérabilité face à la mort. Cette détérioration est le premier facteur de risque dans les principales pathologies humaines comme le cancer, le diabète, les problèmes cardiovasculaires, les maladies neurodégénératives et les infections - notamment les infections respiratoires d'origine virale (Berben et al., 2021; Kalyani et al., 2017; North et al., 2012).

La **sénescence** est caractérisée par l'arrêt du cycle cellulaire en réponse à des stress endogènes ou exogènes comme une dysfonction des télomères ou des dommages au niveau de l'ADN (Di Micco et al., 2021; Brondello et al., 2012; He et al., 2017). Si la sénescence peut faire office de barrière oncosuppressive et participer à la cicatrisation, l'accumulation aberrante de cellules sénescents peut mener au déclin de la réponse immune et favoriser l'apparition d'un environnement inflammatoire chez les individus âgés (He et al., 2017; Delval et al., 2023). L'établissement de cette inflammation est en partie dû à la libération de nombreux facteurs par les cellules sénescents : des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines, des modulateurs de la réponse immune, des protéases (e.g., métalloprotéinases), des facteurs de croissance, des facteurs profibrotiques et des facteurs pro-coagulants. L'ensemble de ces sécrétions est rassemblé sous le terme de *senescence-associated secretory phenotype* (SASP) (Gorgoulis et al., 2019; Coppé et al., 2010).

Selon Carlos López-Otín *et al*, le vieillissement présente 12 caractéristiques principales : instabilité génomique, attrition des télomères, altérations épigénétiques, perte de la protéostase, macroautophagie désactivée, dérégulation de la détection des nutriments, dysfonctionnement mitochondrial, sénescence cellulaire, épuisement des cellules souches, communication intercellulaire altérée, inflammation chronique, et un déséquilibre de la flore intestinale (López-Otín et al., 2013) (**Figure 24**).

Ces caractéristiques principales doivent suivre certaines règles : (i) elles doivent se manifester au cours du vieillissement, (ii) le vieillissement doit s'accélérer si ces caractéristiques sont accentuées expérimentalement, et (iii) il doit être possible de ralentir, de stopper ou d'inverser ces caractéristiques grâce à des interventions thérapeutiques (López-Otín et al., 2023). Nous allons ici nous concentrer sur l'inflammation et la dysbiose qui sont en lien avec ce projet.

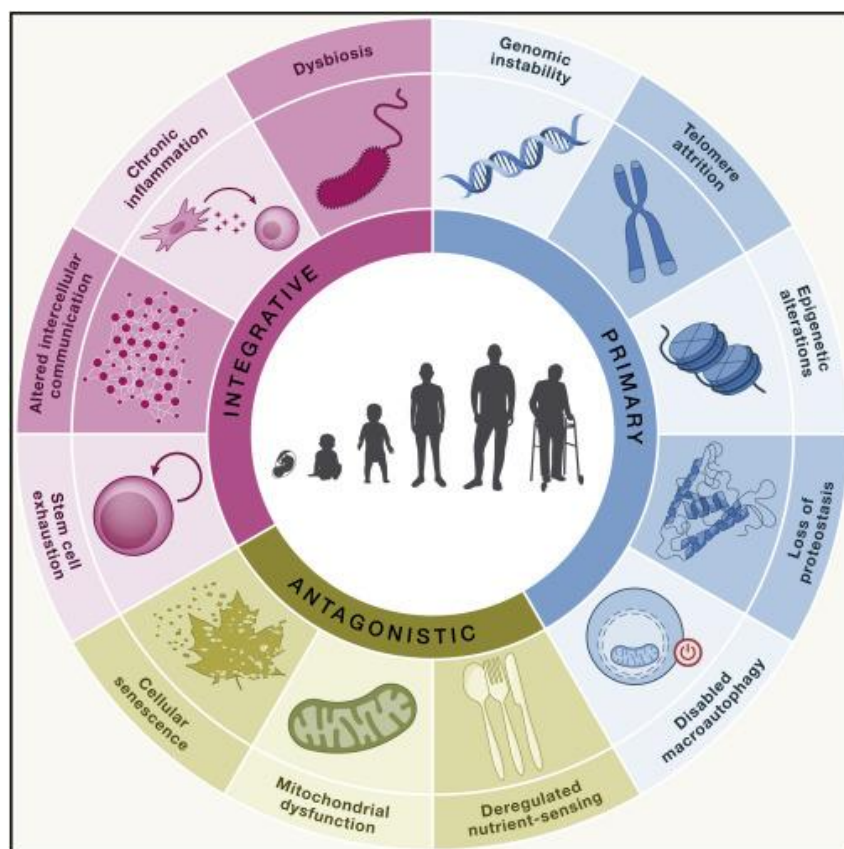


Figure 24 : Les douze principales caractéristiques du vieillissement.

Instabilité génomique, attrition des télomères, altérations épigénétiques, perte de la protéostase, désactivation de la macroautophagie, dérégulation de la détection des nutriments, dysfonctionnement mitochondrial, sénescence cellulaire, épuisement des cellules souches, altération de la communication cellulaire, inflammation chronique, et dysbiose. Tiré de López-Otín et al., 2013.

2. Vieillesse et inflammation chronique

Le déclin progressif du système immunitaire qui accompagne le vieillissement, connu sous le terme d'**immunosénescence** (que nous détaillerons dans le paragraphe suivant), mène souvent à l'accumulation de facteurs pro-inflammatoires, et au stress, phénomène connu sous le nom d'*inflammaging*. Actuellement un débat pour savoir si ces phénomènes sont bénéfiques ou délétères a lieu dans le monde scientifique :

- D'une part, l'immunosénescence et l'*inflammaging* seraient à l'origine de plusieurs maladies apparaissant au cours du vieillissement comme les infections (notamment respiratoires (McElhaney et al., 2020; Frasca et al., 2016)), le cancer, les maladies auto-immunes et les maladies chroniques inflammatoires (Fulop et al., 2018). En effet, la persistance de stimuli pro-inflammatoires au cours du temps et l'absence de variants de gènes robustes et/ou la présence de variants de gènes fragiles sont

nécessaires pour développer des maladies liées à l'âge avec une pathogénèse inflammatoire comme l'athérosclérose, la maladie d'Alzheimer, l'ostéoporose et le diabète (Franceschi et al., 2006). La robustesse mutationnelle correspond à l'étendue jusqu'à laquelle un phénotype d'un organisme peut rester constant malgré l'apparition d'une ou plusieurs mutations affectant le phénotype (Fares et al., 2015).

- A l'inverse, des scientifiques ont émis l'hypothèse que l'immunosénescence serait un moyen d'adaptation, de remodeler le système plutôt que simplement un modèle délétère. Ce phénomène, et notamment l'inflammation l'accompagnant, serait à l'origine de maladies mais ces changements seraient nécessaires pour une longévité/survie plus importante (Arai et al., 2015).

À l'origine l'*inflammaging* est une conséquence de l'immunosénescence et l'immunité innée plutôt bien conservée prendrait le dessus sur l'immunité adaptative altérée et résulterait en une plus forte production de facteurs pro-inflammatoires (Fulop et al., 2016). Cependant il y aurait plutôt une induction de l'immunosénescence par l'*inflammaging* et vice versa. Il semblerait que ces deux phénomènes progressent en parallèle. Une augmentation de la production de médiateurs inflammatoires (*inflammaging*) contribue à une diminution de la réponse immune adaptative et éventuellement à l'immunosénescence. A l'inverse une diminution des réponses adaptatives renforce la stimulation des réponses innées ce qui mène à l'*inflammaging* (Fulop et al., 2018).

3. Vieillesse et dysbiose intestinale

Le vieillissement peut impacter l'organisme au niveau physique et intellectuel. Les effets de l'âge ne sont pas vécus de la même manière par tous les individus. Un phénomène de « vieillissement sain » peut être décrit chez certaines personnes. Les facteurs déterminants de ce phénomène sont des facteurs génétiques, environnementaux et de style de vie. Le microbiote transmet les signaux environnementaux, conditionne les fonctions immunitaires, métaboliques et neurologiques de l'hôte et peut modifier le risque de maladie. La relation entre le microbiote et l'âge est réciproque : le microbiote va changer au cours du vieillissement et peut être altéré au cours de maladies mais il peut également avoir un impact sur les déficiences liées à l'âge (Ghosh et al., 2022). Il n'est pas encore clair si les altérations du microbiote sont la cause ou la conséquence du vieillissement de

l'organisme. Cependant, il est clair que le profil du microbiote intestinal d'individus âgés est différent de celui de jeunes adultes (Mariat et al., 2009; Nagpal et al., 2018). Cette différence peut être due à des changements dans le style de vie et le régime alimentaire, à une mobilité réduite, à un système immunitaire plus fragile, à une morphologie et une physiologie de l'intestin altérées, à des infections, à des hospitalisations et l'utilisation de médicaments (Bartosch et al., 2004; Claesson et al., 2011; Mitchell et al., 2017). Le microbiote intestinal va mûrir au cours de la vie et être altéré avec la vieillesse. Chez des individus 80% du microbiote intestinal identifié peut être classifié dans trois phyla majeurs : *Bacteroidetes*, *Firmicutes* et *Actinobacteria* (Mariat 2009). Le ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* est pertinent à observer car il a été déjà décrit comme étant impacté au cours de l'obésité par exemple (Ley et al., 2006). En effet ce ratio va augmenter de la naissance à l'âge adulte puis être altéré au cours du vieillissement (Mariat et al., 2009).

II. Vieillesse du système immunitaire et immunosénescence

1. Immunosénescence : Généralités

L'immunosénescence est une altération progressive du système immunitaire liée à l'âge. Le système immunitaire va perdre progressivement sa capacité à combattre les infections et les cancers et à stimuler le processus de cicatrisation (Aw et al., 2007). De plus les personnes âgées ont tendance à avoir une moins bonne réponse aux vaccins (Collier et al., 2021; Renia et al., 2022; Sasaki et al., 2011). Ce qui caractérise principalement la réponse immune au cours du vieillissement c'est l'intensité et la durée de l'inflammation (Weyand et al., 2016). Il est commun d'observer une baisse de la mémoire des cellules T, un épuisement des cellules T naïves avec une involution du thymus (Weng et al., 2006; Min et al., 2004), un déclin dans la production de lymphocytes B et donc une immunité humorale déficiente et un état d'inflammation chronique (Gomez et al., 2008). L'immunosénescence semble affecter particulièrement l'immunité adaptative mais plusieurs indications tentent à montrer que l'immunité innée est également impactée. En effet les neutrophiles et les macrophages vont voir leurs capacités réduire (chimiotaxie, phagocytose...) (Fulop et al., 2004; Butcher et al., 2001; Van Avondt et al., 2022; Sebastián et al., 2005) et les

cellules dendritiques vont être moins capables de présenter l'antigène et ont leurs fonctions de chimiotaxie et d'endocytose diminuées (Solana et al., 2012).

L'immunosénescence altère les organes lymphoïdes primaires, organes permettant le développement et la maturation des lymphocytes, et les organes lymphoïdes secondaires, organes initiant la réponse adaptative. Ce phénomène impacte également d'autres organes non lymphoïdes comme les poumons et le tissu adipeux ce qui sera décrit ci-dessous.

2. Organes lymphoïdes primaires

a. Moelle osseuse

La moelle osseuse peut être divisée en deux compartiments : le compartiment des cellules souches hématopoïétiques (HSCs) qui contient les HSCs et les produits de leur différenciation ; et le compartiment stromal qui inclut les cellules souches mésenchymateuses (MSCs) et les produits de leur différenciation (i.e., ostéoblastes, adipocytes) (Peci et al., 2022).

Au cours du vieillissement le nombre d'HSCs augmente chez la souris mais celles-ci sont moins efficaces que chez les souris jeunes (Morrison et al., 1996). Cette activité proliférative importante pourrait être néfaste à certaines fonctions comme la lymphopoïèse, le renouvellement et la capacité de régénération. Il est supposé qu'avec chaque division cellulaire, le potentiel des HSCs à produire des cellules sanguines décline et qu'en parallèle le réservoir de cellules souches, avec des capacités réduites, augmente pour compenser cette perte de fonction chez chaque cellule individuelle (Haan et al., 2018; Dykstra et al., 2011). Le nombre de cellules va donc augmenter mais ces cellules seront moins efficaces (Dykstra et al., 2011). Lors du vieillissement les populations plus importantes d'HSCs ont tendance à se diriger vers la voie de la myélopoïèse au détriment de celle de la lymphopoïèse (Cho et al., 2008). Ce phénomène a pour conséquence la diminution de production de CLPs (*common lymphoid progenitor cells*), de lymphocytes pré-pro-B, de lymphocytes pro-B, de lymphocytes pré-B et des lymphocytes B totaux (Nilsson et al., 2016) (voir **Figure 25, page 92**).

Les changements dus au vieillissement au niveau stromal sont également responsables d'une perte de la lymphopoïèse (Dazzi et al., 2006). Les MSCs peuvent

se différencier en ostéoblastes et en adipocytes (Dominici et al., 2006). Les ostéoblastes permettent le maintien de la lymphopoïèse alors que les adipocytes réfrènent l'activité des HSCs (Naveiras et al., 2009).

Au cours du vieillissement, la balance entre ostéoblastes et adipocytes est altérée en faveur de l'adipogénèse et en défaveur de la prolifération ostéoblastique (Takahashi et al., 1994; Justesen et al., 2001). Les niches d'ostéoblastes sont essentielles pour la préservation des HSCs et leur capacité à entamer la lymphopoïèse (Köhler et al., 2009).

b. Thymus

Le thymus est le principal producteur de cellules T et va permettre leur maturation. Les cellules progénitrices lymphoïdes proviennent de la moelle osseuse, vont se différencier en cellules T fonctionnelles au sein du thymus puis vont rejoindre la périphérie afin de participer à la réponse immune adaptative. La différenciation des cellules T se fait en différentes étapes au sein du stroma du thymus, composé des cellules épithéliales thymiques (TECs) et de cellules non lymphoïdes (Chinn et al., 2012).

Au cours du vieillissement, le thymus rétrécit ; c'est le processus d'involution du thymus (Min et al., 2004). Le vieillissement est associé à une désorganisation des compartiments du thymus, des changements au niveau des ratios de TECs et une réduction de la production en cellules T. Une diminution du nombre et de la fonction des cellules T naïves peut être observée ce qui a pour conséquence un répertoire des cellules T restreint et donc une baisse des réponses. Au contraire il y a une augmentation du nombre de cellules T mémoires. Cependant ces cellules ont de mauvaises capacités de prolifération et de sécrétion de cytokines lors de réponses mémoires (Haynes et al., 2006). Il y a des changements au niveau du compartiment épithélial du tissu au cours du vieillissement : une réduction des TECs, une modification du ratio cTEC (*cortical TECs*) et mTEC (*medullary TECs*) et un déclin des sous-populations de TEC CMH II^{high} (Gray et al., 2006). Il y a une réelle réorganisation de l'architecture du thymus, au niveau des espaces péri-vasculaires les thymocytes vont être remplacés par du tissu adipeux (Taub et al., 2005). Certaines études suggèrent que les adipocytes pourraient avoir une origine intrathymique (Youm et al., 2010; Youm et al., 2009). Une diminution et une détérioration des

niches épithéliales stromales sont une des raisons de la baisse du nombre de cellules T naïves. L'inflammation est également responsable de la sénescence et de l'involution du thymus (Sempowski et al., 2000) (voir **Figure 25, page 92**).

3. Organes lymphoïdes secondaires

a. La rate

La rate est entourée d'une capsule conjonctive et est composée d'une part de la pulpe rouge contenant les cellules stromales et les macrophages, et d'autre part de la pulpe blanche organisée en follicules lymphoïdes. Les gaines lymphatiques appelées PALS (*periarteriolar lymphoid sheaths*), entourant l'artériole centrale de la rate, contiennent les cellules T mais également des cellules réticulaires fibroblastiques, des cellules dendritiques conventionnelles et des macrophages (Mebius et al., 2005). Il y a aussi des follicules de cellules B. Autour de la pulpe blanche se trouve la zone marginale. Cette région, contenant des macrophages et des cellules B, est importante pour la reconnaissance, la capture et l'élimination de pathogènes (Turner et al., 2017).

Au cours du vieillissement, la région de la zone marginale est désorganisée. Les macrophages et les cellules B de cette région ont une distribution altérée, ne formant plus une barrière continue tout au long de la zone marginale (Birjandi et al., 2011; Aw et al., 2016; Turner et al., 2017). Lors des réponses immunes, le tissu est remodelé puis se remet en place (Junt et al., 2008). Cependant cette résolution n'a pas lieu dans les rates d'individus âgés (Aw et al., 2016). Cette compartimentation désorganisée des cellules lymphoïdes au cours du vieillissement serait due aux cellules stromales qui permettent la coordination de la localisation des leucocytes (Turner et al., 2017; Minges et al., 2010).

b. Ganglions lymphatiques

Les ganglions lymphatiques sont répartis dans l'ensemble du corps et jouent un rôle crucial dans les réponses immunes innées et adaptatives lors d'infections. Les vaisseaux lymphatiques dirigent la lymphe des tissus vers les ganglions. Au sein de ces ganglions les antigènes vont rentrer en contact avec les cellules immunes ce qui va permettre l'amorçage de la cascade immune. En effet les ganglions sont le lieu de

maturation, d'activation, de challenge antigénique, d'expansion et d'induction de tolérance des lymphocytes (Girard et al., 2012).

Au cours du vieillissement le nombre de ganglions diminue, des changements liés à l'âge vont avoir lieu comme la fibrose, la lipomatose, la réduction du nombre de vaisseaux post-capillaires et des changements dans la morphologie et la fonction de certaines cellules endothéliales (Cakala-Jakimowicz et al., 2021). En conséquence la quantité de tissu lymphoïde est moins importante et donc la réponse aux antigènes va diminuer (**Figure 25**). La diminution des cellules dendritiques et de leur habilité à retenir les complexes immuns vont entraîner une baisse de la réponse humorale ce qui explique en partie la plus forte susceptibilité des personnes âgées aux infections (Turner et al., 2017; Richner et al., 2015). L'âge va également perturber l'architecture et l'organisation cellulaire des ganglions lymphatiques (Turner et al., 2017).

c. Les plaques de Peyer

Le tissu lymphoïde associé au tube digestif (*gut-associated lymphoid tissue*, GALT) consiste en des follicules lymphoïdes isolés ou regroupés et formant les plaques de Peyer (PP) (Jung et al., 2010). Ces plaques de Peyer contiennent à la fois des cellules immunes innées (cellules dendritiques, macrophages et neutrophiles) et adaptatives (cellules T et B). Les PP ont tout d'abord un rôle dans l'induction de la tolérance immune orale. La tolérance immunologique, capacité de l'organisme à discriminer le danger du non danger et donc de contrôler les réponses immunitaires vis-à-vis de nos propres tissus, est un phénomène qui est retrouvé au niveau de la muqueuse gastro-intestinale (Mowat et al., 2003) et qui permet d'éviter des réactions contre des protéines et bactéries commensales. Des lymphocytes T régulateurs, spécifiques aux antigènes commensaux et alimentaires, vont être produits et vont réprimer la stimulation immune comme l'hypersensibilité et la production d'anticorps. Les plaques de Peyer ont également un rôle dans la protection contre les pathogènes grâce notamment à un épithélium recouvrant les follicules de lymphocytes B nommé *follicle-associated epithelium* (FAE) et aux cellules M qu'il contient (Lorenz et al., 2004). Ces cellules permettent le transport des antigènes et des pathogènes jusqu'aux cellules immunes (Jung et al., 2010; Mabbott et al., 2014).

Le nombre de PP est à son maximum entre 15-25 ans puis décline tout au long de la vie (Cornes et al., 1965). Une diminution de la maturation des cellules M dans les FAE peut être également observée (Kobayashi et al., 2013; Donaldson et al., 2021).

4. Cas particulier des poumons

Au cours du vieillissement l'incidence et la mortalité due aux infections pulmonaires vont croître. La réponse immune après une stimulation antigénique est réduite avec une production de certains médiateurs (e.g., MCP-1, l'IFN- γ , l'oxyde nitrique) réduite. Un niveau basal trop important d'IL-6 pourrait contribuer à la mauvaise production de cytokines essentielles lors d'une infection (Gomez et al., 2010). L'altération des voies TLR avec l'âge joue un rôle dans l'initiation de la réponse immune innée et pourrait également impacter la reconnaissance et l'élimination des pathogènes (Lowery et al., 2013; Renshaw et al., 2002). Un nombre important de neutrophiles est retrouvé dans les poumons de souris âgées en comparaison des poumons des souris jeunes (Simmons et al., 2021). La capacité à former des NETs par les neutrophiles est réduite chez les individus âgés (Schneider et al., 2021). De plus les monocytes produisent moins de ROS. La cytotoxicité provenant de ces ROS est essentielle pour la polarisation des macrophages en *M1-like* qui sont eux-mêmes essentiels pour l'activation des cellules Th1 (Dace et al., 2008).

Durant le vieillissement, une augmentation des macrophages alvéolaires CD11c⁺ CD11b⁺ peut être constatée. Ces derniers ont une meilleure capacité de phagocytose et expriment plus les gènes en faveur de la réplication de *M. tuberculosis*, ce qui suggère que ces macrophages peuvent être la niche de réplication et de survie de pathogènes respiratoires et ce qui expliquerait la plus forte susceptibilité des personnes âgées (Torrelles et al., 2022). Le développement d'une solide réponse des lymphocytes T dans les poumons nécessite la présence de cellules dendritiques, qui doivent traiter l'antigène et migrer au niveau des ganglions lymphatiques drainants. Au cours du vieillissement les poumons de souris âgées vont plus exprimer la prostaglandine D2 ce qui résulte en une mauvaise migration des cellules dendritiques dans les ganglions lymphatiques et par conséquent en une réponse réduite des lymphocytes T et une sévérité plus importante de l'infection (Zhao et al., 2011). Le vieillissement est accompagné d'un déclin de la production de lymphocytes T naïfs (Rossi et al., 2005; Sempowski et al., 2002), d'un répertoire TCR plus restreint (Nikolich-Žugich et al.,

2008) et d'une activation réduite des lymphocytes T (Garcia et al., 2001; Haynes et al., 2009) (**Figure 25**).

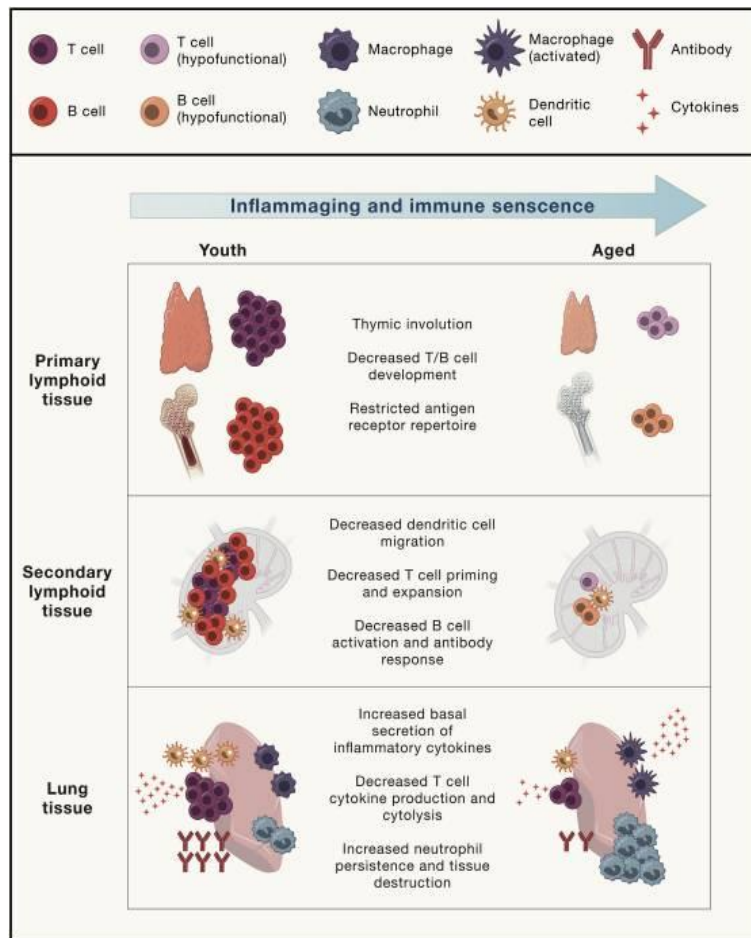


Figure 25 : Changements de l'immunité systémique et pulmonaire au cours du vieillissement.

L'âge va toucher les organes lymphoïdes primaires et secondaires et d'autres tissus de l'organisme. Cela mène aux phénomènes d'immunosénescence et d'*inflammaging*. Tiré de Schneider et al., 2021.

III. Vieillessement du tissu adipeux

Le vieillissement entraîne une dysfonction, une redistribution, des changements dans la régulation génique, dans la composition cellulaire (y compris au niveau des cellules immunes), dans la signalisation endocrine au niveau du tissu adipeux (Ou et al., 2022). Le tissu adipeux joue un rôle central dans le développement de la résistance à l'insuline, le dysfonctionnement métabolique, l'inflammation et une capacité régénérative perturbée (Tchkonia et al., 2010). L'abondance du tissu adipeux, ses nombreuses fonctions, son importance dans la physiologie de l'organisme et ses

changements au cours du vieillissement en font un organe important à étudier pour mieux comprendre le vieillissement.

1. Vieillissement du tissu adipeux : Généralités

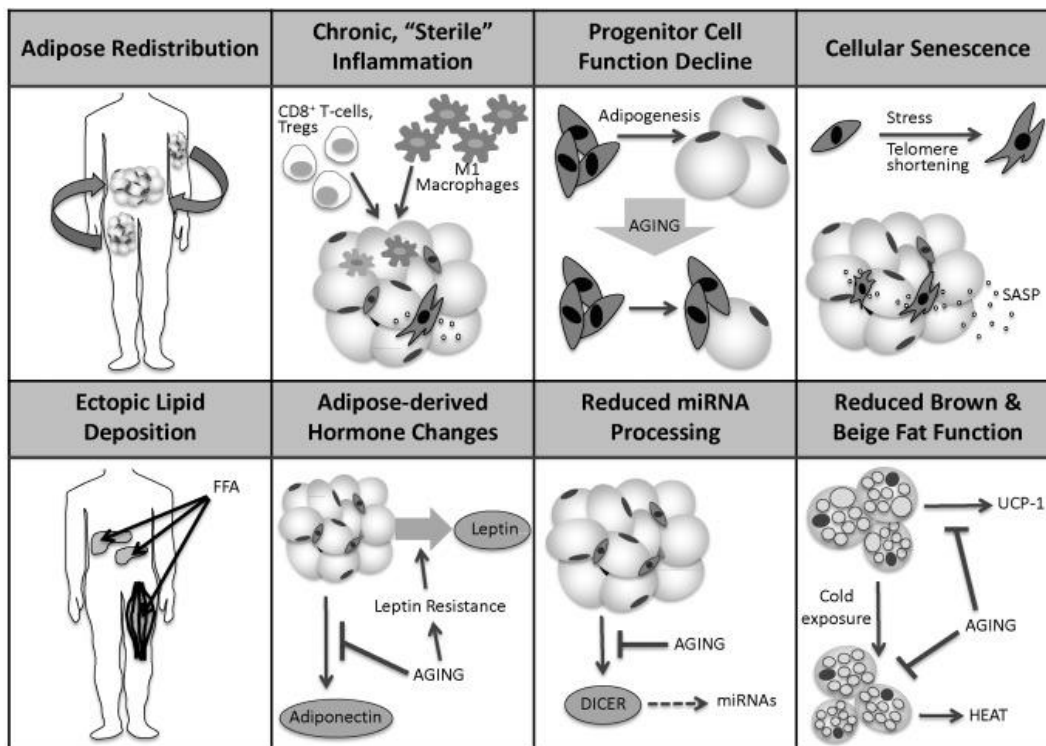


Figure 26 : Changements du tissu adipeux au cours du vieillissement.

Redistribution du tissu adipeux, inflammation stérile et chronique, déclin des fonctions des progéniteurs, sénescence cellulaire, dépôt de lipides ectopiques, changements dans les hormones, réduction de la maturation des miARNs et réduction de la fonction des tissus adipeux beige et brun. Tiré de Palmer et al., 2016.

Ainsi que présenté **Figure 26**, de nombreux changements occurrent au niveau du tissu adipeux au cours du vieillissement. Chacun de ces changements sera présenté ci-dessous.

a. Redistribution du tissu adipeux blanc

Au cours du vieillissement il y a des changements au niveau de la masse et de la distribution des tissus adipeux. Entre 40 et 65 ans la masse corporelle et le pourcentage de masse grasseuse vont augmenter chez les hommes et les femmes (Guo et al., 1999). Les femmes âgées ont 300% plus de tissu adipeux viscéral que les jeunes femmes mais seulement 20% plus de tissu adipeux sous-cutané dans la partie supérieure du corps. Les hommes âgés ont plus de deux fois plus de tissu adipeux

viscéral que les jeunes hommes mais seulement 30% plus de tissu adipeux sous-cutané dans la partie supérieure du corps (Koutsari et al., 2009). L'accumulation de graisses ne dépend pas de l'état de santé des individus âgés et peut être constatée à des stades plus précoces (Raguso et al., 2006). De plus la localisation et la fonction du tissu adipeux sont plus importantes que la quantité de tissu adipeux en termes d'effet sur la sensibilité à l'insuline. En effet la résistance à l'insuline peut avoir lieu même chez des patients ayant un IMC normal (McLaughlin et al., 2004). Il est aussi connu que le tissu adipeux blanc viscéral va avoir tendance à augmenter alors que le tissu adipeux blanc sous-cutané va diminuer. Ces changements dans la composition corporelle peuvent avoir lieu indépendamment de l'adiposité totale, du poids ou de la circonférence de la taille (Kuk et al., 2009). Le tissu adipeux sous-cutané est, en général, considéré bénéfique pour le métabolisme alors que le tissu adipeux viscéral serait plus dangereux. Le fait que ce dernier soit plus abondant chez les individus âgés pourrait être mis en corrélation avec un risque plus élevé d'anomalies métaboliques (e.g., résistance à l'insuline) et de développement de maladies cardiovasculaires ou du diabète chez ces individus (Raguso et al., 2006). La perte de tissu adipeux sous-cutané au cours du vieillissement pourrait être soit due à un défaut de l'adipogenèse (Caso et al., 2013) soit à la présence de télomères plus courts (Lakowa et al., 2015).

b. Réduction de la masse et de la fonction des tissus adipeux brun et beige

Les altérations liées au vieillissement touchent également le tissu adipeux brun et le tissu adipeux beige qui sont essentiels pour le maintien de la température corporelle grâce à la thermogénèse sans frissons. En effet ces deux tissus vont être moins représentés avec l'âge. Le déclin de ces tissus adipeux a lieu au cours du vieillissement ce qui peut aggraver la dysrégulation thermique et le déséquilibre énergétique chez les individus âgés (Berry et al., 2017). Cette réduction serait due à une diminution de l'expression d'UCP1, ce qui a été montré dans le tissu adipeux sous-cutané de rongeurs âgés (Rogers et al., 2012). Le tissu adipeux brun pourrait affecter le développement et la progression de maladies liées à l'âge grâce notamment à son activité thermogénique (Mattson et al., 2010).

c. Dépôts ectopiques de lipides

Les préadipocytes âgés ont une capacité de différenciation réduite et peuvent moins stocker les lipides, ce qui mène à un surplus d'acides gras libres toxiques qui vont se déposer dans différents organes comme le foie, les muscles et le pancréas. L'infiltration de lipides dans des tissus non adipeux peut causer une lipotoxicité et accélérer les effets de l'âge comme la stéatose hépatique non alcoolique ou NAFLD (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease*) (Koehler et al., 2012). Dans le pancréas, la lipotoxicité peut mener à l'apoptose des cellules bêta ce qui impacte la production d'insuline (Unger et al., 2001). Certains scientifiques suggèrent que l'augmentation du tissu adipeux viscéral au cours du vieillissement correspondrait également à un dépôt ectopique de lipides résultant du SCAT qui est dans l'incapacité de stocker les lipides avec l'âge. La moelle osseuse est également un lieu d'infiltration de lipides au cours du vieillissement, les adipocytes y ont un impact négatif sur l'hématopoïèse (Naveiras et al., 2009).

d. Déclin des cellules souches et des progéniteurs

Les progéniteurs et les cellules souches (APSCs) des cellules adipeuses sont retrouvés dans la SVF du tissu adipeux et sont essentiels pour la différenciation d'adipocytes matures. Les APSCs permettent le renouvellement, l'expansion et une plasticité fonctionnelle du tissu adipeux. Cependant la prolifération et la différenciation diminuent avec l'âge (Ou et al., 2022; Schipper et al., 2008; Kirkland et al., 2002). Cette faible capacité des préadipocytes à se différencier et à stocker les lipides expose les autres tissus et organes à de forts taux d'acides gras libres lipotoxiques (Guo et al., 2007).

e. Accumulation de cellules sénescents

La sénescence cellulaire est un état caractérisé par l'arrêt du cycle cellulaire en réponse à un raccourcissement des télomères, l'activation des oncogènes et un stress métabolique. Elle est aussi liée à un déclin dans la capacité régénérative et dans la fonction de plusieurs tissus (Hernandez-Segura et al., 2018). Les cellules sénescents s'accumulent au cours du vieillissement et cela est induit par la combinaison de stress de la réplication, de stress induit par les cytokines et de stress métabolique (Magalhães et al., 2018). La sénescence cellulaire serait un moyen de défense qui

empêcherait l'apparition de tumeurs. Cependant dans le tissu adipeux elle serait la cause de nombreux dysfonctionnements comme une adipogenèse défectueuse, de l'inflammation, une production d'adipocytes aberrante et la résistance à l'insuline. Les cellules en vieillissement sécrètent le SASP comprenant des cytokines, des chémokines, des protéases et facteurs de croissance (Xu et al., 2015a). Dans l'étude de Xu et collaborateurs, il a été montré que les progéniteurs adipocytaires sénescents humains inhiberaient l'adipogenèse des progéniteurs non sénescents les entourant via la sécrétion de facteurs (e.g., IL-6, MCP-1, IL-8) de façon paracrine. L'élimination des cellules sénescents serait un moyen pour empêcher ou inverser les effets de l'âge comme la perte du SCAT (Baker et al., 2011).

f. Inflammation chronique et stérile

L'inflammation stérile (présence d'inflammation en l'absence d'infection connue ou identifiable) est retrouvée dans le tissu adipeux au cours du vieillissement. De nombreuses substances endogènes (ou stimuli) comme l'hypoxie, un excès d'éléments nutritionnels comme les acides gras ou des produits de la mort cellulaire peuvent être à l'origine de cette inflammation (Chen et al., 2010; Itoh et al., 2011). De nombreux changements en termes de nombre et de nature de cellules immunes ont lieu. L'accumulation de cellules sénescents est également source d'inflammation à cause de la production de nombreuses cytokines et chémokines pro-inflammatoires (Xu et al., 2015b).

g. Changement dans le profil des hormones sécrétées

La sécrétion d'hormones dérivant du tissu adipeux et la sensibilité à ces dernières changent au cours du vieillissement (Palmer et al., 2016). Tout d'abord la résistance à l'insuline va augmenter avec l'âge (Chen et al., 1985). Cette augmentation serait due à des changements au niveau du tissu adipeux comme des défauts dans la cascade de signalisation de l'insuline (Serrano et al., 2009), une redistribution des lipides, une inflammation chronique (Ballak et al., 2015), une altération des cellules immunes comme l'accumulation de cellules T (Bapat et al., 2015). D'autre part une augmentation des taux de leptine peut être constatée, suggérant une diminution de la sensibilité à la leptine (Gabriely et al., 2002). L'adiponectine est une hormone essentielle dans la différenciation des préadipocytes et la sensibilité à l'insuline. Le

taux d'adiponectine diminue avec l'âge mais serait positivement corrélé avec une plus importante longévité (Atzmon et al., 2008).

h. Déclin de la maturation des miARNs

Les microARNs (miARNs) sont de petits ARNs non codant qui jouent un rôle dans la régulation du métabolisme des ARN messagers (MacFarlane et al., 2010). Ces miARNs peuvent réguler l'expression de gènes et la fonction de certaines cellules éloignées en gérant la communication entre les tissus (Ou et al., 2022). Le tissu adipeux est une des sources principales de miARNs (Thomou et al., 2017). Lors du vieillissement, l'expression de l'endoribonucléase Dicer et le traitement des miARNs sont diminués ce qui entraîne la diminution du nombre de miARNs (Mori et al., 2012). Les souris DICER KO développent une lipodystrophie. Ces souris ont une réduction de la quantité de leur tissu adipeux blanc, une plus sévère résistance à l'insuline et un « blanchiment » de leur tissu adipeux brun (Mori et al., 2014). La diminution des miARNs pourrait être responsable du dysfonctionnement métabolique lié à l'âge et pourrait être une cible pour de futurs médicaments.

2. Vieillesse des cellules immunes du tissu adipeux

Le vieillissement est devenu depuis plusieurs années un challenge pour les systèmes de santé. Au cours du vieillissement des changements au niveau du système immunitaire vont se produire et sont caractérisés par un déséquilibre entre les voies pro- et anti-inflammatoires. Le vieillissement contribue au développement d'une inflammation de bas grade dans le tissu adipeux blanc due à l'accumulation de cellules immunes innées et adaptatives qui vont altérer l'inflammation locale et impacter la sensibilité à l'insuline. Cette partie décrit les changements des cellules immunes se produisant au cours du vieillissement (Khan et al., 2020).

a. Macrophages

Lors du vieillissement, les proportions des différents types de macrophages changent au sein du tissu adipeux : une diminution des macrophages M2-like, un non-changement des macrophages M1-like et une augmentation des macrophages double-négatifs CD11c CD206 (Lumeng et al., 2011; Camell et al., 2017). Les macrophages vont produire plus de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6, le MCP-1 et le

TNF- α (Lumeng et al., 2011). Un autre type de macrophage peut être également détecté au sein du tissu adipeux viscéral âgé : les macrophages associés aux neurones/nerfs (*neuron/nerve-associated macrophages*, NAMs). Ces macrophages sont activés de manière NLRP3 dépendante pour réguler la lipolyse et la libération d'acides gras (Camell et al., 2017).

b. Autres cellules immunes innées

L'impact de l'âge sur les ILCs est encore peu connu. Le nombre et la fonction des cellules NK pourraient être affectés car elles répondent à l'IL-6, cytokine fortement représentée lors du vieillissement (Khan et al., 2020; Starr et al., 2014). Des études ont été faites chez l'humain pour catégoriser les ILCs (Yudanin et al., 2019) mais doivent être approfondies et menées chez la souris. Le rôle des neutrophiles dans le tissu adipeux au cours du vieillissement n'est pas encore clairement établi. Cependant des dysfonctionnements au niveau de la phagocytose, de la dégranulation, de la génération de ROS, de la migration et de l'activité microbicide des neutrophiles ont été constatés chez les personnes âgées (Wenisch et al., 2000; Esparza et al., 2009; Butcher et al., 2001; Fulop et al., 2004). Un nombre limité d'études a été mené sur l'effet de l'âge sur les fonctions des cellules dendritiques. Cependant il a été démontré qu'au cours du vieillissement leurs capacités de phagocytose et de migration sont réduites et leur sécrétion de cytokines pro-inflammatoires est accentuée (Agrawal et al., 2007). Peu de données sont disponibles sur l'effet de l'âge sur les éosinophiles. Il a été montré que la quantité d'éosinophiles semble similaire chez des individus jeunes et âgés (Bapat et al., 2015). Il est également indiqué que leur dégranulation est réduite mais que leurs capacités d'adhésion et de chimiotactisme restent inchangées (Mathur et al., 2008). La contribution des mastocytes à l'inflammation associée au vieillissement a encore été peu explorée. Chez la souris, il a montré que le vieillissement promeut la dégranulation des mastocytes lorsqu'ils sont exposés à la prostaglandine E (PGE) (Nguyen et al., 2005). Les adipocytes âgés produisent plus de PGE et donc pourraient avoir un impact sur la dégranulation des mastocytes au sein du tissu adipeux blanc (Wu et al., 2007b). Il est connu que les cellules myéloïdes suppressives sont impactées en termes de nombre et de fonctions dans différents organes au cours du vieillissement (Enioutina et al., 2011). Cependant leurs changements au sein du tissu adipeux lors du vieillissement ne sont pas connus.

c. Les lymphocytes B

Avec l'âge le nombre de cellules B2 matures et l'expression du coactivateur transcriptionnel spécifique aux cellules B OcaB vont augmenter avec en parallèle de plus forts taux d'IgG et une homéostasie du glucose perturbée (Carter et al., 2018). Durant le vieillissement deux types de cellule B vont émerger : les cellules B adipeuses âgées (*aged adipose B cells*, AAB) et les cellules B liées au vieillissement (*aging-related B cells*, ABC). Des changements vont avoir lieu avec une diminution des cellules B folliculaires et une augmentation des ABC. L'expansion des AAB et leur production de cytokines pro-inflammatoires avec l'âge seraient à l'origine de l'inflammation du tissu (Khan et al., 2019; Camell et al., 2019). Les cellules B1a augmentent avec l'âge dans le tissu adipeux viscéral mais pas dans le tissu adipeux sous-cutané (Carter et al., 2018). Ces cellules peuvent être converties en cellules 4BL (*4-1BBL+B1a cells*) par les monocytes activés, ce qui induirait les cellules T CD8+ cytolytiques et la résistance à l'insuline (Zhang et al., 2023b; Reyes-Farias et al., 2021).

d. Les lymphocytes T

Une expansion des populations de cellules T, dont les cellules T CD8+ et CD4+, peut être constaté au sein du tissu adipeux viscéral âgé. De plus, contrairement à l'obésité, le nombre de cellules T régulatrices (Tregs) va augmenter (Lumeng et al., 2011; Bapat et al., 2015). La déplétion de ces cellules améliore l'assimilation du glucose et la résistance à l'insuline associée au vieillissement (Bapat et al., 2015). Les taux et les changements dans les populations de cellules T sont différents selon le sexe des souris (Vasanthakumar et al., 2020; Ahnstedt et al., 2018).

e. Les cellules ILTs

Peu d'études ont été consacrées au rôle des cellules ILTs au sein du tissu adipeux viscéral d'individu âgé. Dans les organes lymphoïdes âgés le nombre de cellules iNKT diminue (Faunce et al., 2005) et cela est retrouvé dans le tissu adipeux de souris âgées de 28 semaines. Il y a également une diminution du nombre de cellules MAIT (*mucosal-associated invariant T*) périphériques chez les individus âgés mais plus d'études doivent être effectuées pour savoir si ces cellules sont recrutées dans le tissu adipeux au cours du vieillissement (Novak et al., 2014). Le nombre de cellules T $\gamma\delta$

augmente avec l'âge dans le tissu adipeux viscéral et ces cellules contribuent à l'inflammation du tissu. Cette augmentation est indépendante de la masse de tissu adipeux. De plus, des analyses du transcriptome de ces cellules montrent que des changements qualitatifs liés à l'âge s'effectuent comme une augmentation de l'expression de gènes liés à l'inflammation et à la régulation des cellules immunes (ex : C6 (*Complement component 6*), Cxcl13, Ccl8) et une diminution de l'expression de gènes liés à la prolifération et la différenciation des préadipocytes (ex : thrombospondine-1, facteur D) ce qui suggérerait un lien entre les cellules $\gamma\delta$ et la diminution de l'adipogenèse au cours du vieillissement (Bruno et al., 2022).

Objectifs de thèse

Objectifs de thèse

Les infections respiratoires, comme la grippe et récemment la COVID-19, restent encore à l'heure actuelle un problème majeur de santé publique et une perte importante pour l'économie. Certaines populations sont à risque plus élevé de développer des formes graves, principalement les personnes âgées de plus de 65 ans et obèses. Le virus influenza et le SARS-CoV-2 ont pour cible principale l'arbre respiratoire. Cependant, des dommages peuvent être observés dans d'autres organes ou tissus dans tout l'organisme comme le tissu adipeux blanc. En effet, des études récentes montrent que le tissu adipeux blanc peut être ciblé par les virus, ayant pour conséquence des altérations de ce tissu. En contexte d'obésité et de vieillissement le tissu adipeux est également sujet à des modifications notamment métaboliques et dans la composition des cellules immunes y résidant.

Notre équipe a étudié le tissu adipeux blanc de souris dans un contexte d'infection par le virus influenza H3N2. Elle a mis en évidence la présence du virus dans deux dépôts du tissu adipeux blanc (sous-cutané et viscéral) mais également la présence de cellules immunes adipeuses infectées par le virus. Dans la littérature, le tissu adipeux est décrit comme étant la cible de nombreux pathogènes (virus, bactéries, parasites). Cependant la contribution des deux principaux dépôts de tissu adipeux blanc à la sévérité de la grippe chez des individus âgés n'avait jamais été étudiée. Les altérations du tissu adipeux au cours du vieillissement pourraient expliquer la plus grande susceptibilité des individus âgés à développer des formes graves pouvant conduire au décès.

En parallèle de cela, la pandémie de COVID-19 étant récente et d'actualité, nous n'avons que très peu de connaissances sur l'impact du SARS-CoV-2 sur le tissu adipeux blanc. L'étude de cette seconde infection respiratoire virale semblait s'inscrire dans ce projet de thèse.

Premier objectif: Étude de la contribution des cellules immunes du tissu adipeux blanc à la sévérité de l'infection à IAV chez des individus âgés

Avant le début de ma thèse, l'impact de l'infection à IAV avait déjà été étudié chez les individus âgés notamment au niveau des poumons. Ces études ont permis de confirmer la plus forte sévérité de la grippe lors du vieillissement (McElhaney et al., 2020).

Objectifs de thèse

Le premier objectif de ma thèse était de comparer l'impact de l'infection par le virus influenza chez des souris jeunes adultes et âgées en incluant l'étude d'un tissu hors de l'arbre respiratoire : le tissu adipeux blanc. Nous avons utilisé le modèle souris pour cette infection. Les souris, dont la souche C57BL/6 utilisée dans cette étude, sont souvent utilisées dans la recherche sur IAV pour plusieurs raisons : des systèmes immunitaire, circulatoire, digestif, hormonaux et nerveux similaires ; les mêmes organes ; un bas coût ; une petite taille les rendant facilement maniables ; peu de variabilité génique permettant d'avoir des résultats homogènes ; une bonne connaissance de l'animal dont la séquence de son génome ; la possibilité des modèles déficients pour certains gènes (KO) ; la disponibilité de nombreux réactifs en immunologie et biologie moléculaire (Rodriguez et al., 2017). Nous avons analysé les modifications induites par le virus dans le sang, les poumons, les dépôts sous-cutanés et viscéraux de tissu adipeux blanc et le microbiote intestinal. Tout d'abord, nous avons caractérisé les paramètres de l'infection au niveau du sang et des poumons afin de confirmer la sévérité de l'infection chez les individus âgés. Puis, nous avons regardé l'effet de l'infection sur les dépôts de tissu adipeux blanc en termes d'inflammation, de métabolisme lipidique, de taille d'adipocytes et de composition en cellules immunes. En parallèle, grâce à un séquençage de l'ARN 16S, nous avons analysé la composition du microbiote intestinal (phyla, familles et genres), connu pour jouer un rôle essentiel dans la défense contre les infections virales respiratoires (Sencio et al., 2020).

Deuxième objectif : Caractériser l'impact de l'infection par le SARS-CoV-2 sur deux dépôts de tissu adipeux blanc d'hamsters jeunes adultes et âgés

Le deuxième objectif de ma thèse était de comparer l'impact de l'infection par le SARS-CoV-2 sur deux dépôts de tissu adipeux blanc chez des hamsters jeunes adultes et âgés. Les conséquences et la sévérité de l'infection à SARS-CoV-2 chez les hamsters dorés sont similaires à celles retrouvées chez l'Homme. Le virus est capable de se répliquer dans les poumons des hamsters et de causer des lésions semblables à celles des humains (Imai et al., 2020 ; Le Bras, 2020 ; Sia et al., 2020). Les hamsters dorés (syriens) sont un bon modèle pour étudier la transmission, la pathogenèse, les traitements et la vaccination contre le SARS-CoV-2 et présentent un faible taux de mortalité (Chan et al., 2020). Nous avons, dans un premier temps, déterminé la sévérité de l'infection chez les individus âgés (inflammation, charge virale, mortalité).

Objectifs de thèse

Puis dans un second temps, nous avons étudié l'impact de l'infection sur les dépôts de tissu adipeux blanc (inflammation, métabolisme lipidique, taille des adipocytes). Suite à ces analyses, nous avons étudié plus précisément l'histologie des dépôts sous-cutanés de tissu adipeux blanc afin de déterminer la présence de structures spécifiques et de cellules infectées par le SARS-CoV-2. En parallèle, nous avons regardé les changements des profils lipidiques sanguins associés à l'infection.

Cette seconde étude effectuée au cours de ma thèse a donné lieu à une publication dans *Cell Death and Diseases*. Peu d'études avaient, jusque-là, étudié le tissu adipeux blanc dans le contexte de l'infection par le SARS-CoV-2. Nous sommes les premiers à avoir décrit un profond remodelage du tissu adipeux blanc au cours de l'infection par SARS-CoV-2, qui va perdurer chez les animaux âgés. De plus nous avons montré que certains changements étaient seulement présents au niveau du tissu adipeux blanc sous-cutané, mettant en avant l'impact tissu spécifique de l'infection. Nos découvertes ouvrent des perspectives quant au rôle du tissu adipeux blanc au cours de l'infection à SARS-CoV-2 chez des populations à haut risque, comme les individus âgés.

Résultats

Article 1. L'infection par le virus SARS-CoV-2 induit des dommages persistants dans le tissu adipeux blanc des hamsters syriens dorés âgés
SARS-CoV-2 infection induces persistent adipose tissue damage in aged golden Syrian hamsters.

Gemma Bogard*, Johanna Barthelemy*, Aline Hantute-Ghesquier, Valentin Sencio, Patricia Brito-Rodrigues, Karin Séron, Cyril Robil, Anne Flourens, Florence Pinet, Delphine Eberlé, François Trottein, Martine Duterque-Coquillaud & Isabelle Wolowczuk



Cell Death & Disease (2023) 14(2):75. doi : 10.1038/s41419-023-05574-w.

*Contribution équivalente.

Résumé

La COVID-19, causée par le virus SARS-CoV-2, peut toucher tous les individus. Cependant l'obésité et l'âge (i.e., supérieur à 70 ans) exposent à un risque majoré de formes sévères de la maladie (Gao 2020, Singh 2022, Chen 2021, Osterrieder 2020). Ces facteurs de risque ont en commun une augmentation de l'inflammation systémique et des changements au niveau du tissu adipeux blanc que ce soit en termes de masse, de distribution ou de fonction (Tam 2020, Reyes-Farias 2021). Alors que l'impact de l'infection par SARS-CoV-2 sur le tissu adipeux blanc est bien documenté en contexte d'obésité (e.g., l'infection induit une inflammation dans le tissu qui contribue à la tempête cytokinique associée aux formes sévères de COVID-19 (Martinez-Colón 2022, Yu 2022)), les données sur les individus âgés manquaient lorsque notre étude a été initiée.

Ainsi, notre **objectif** était de déterminer les conséquences de l'infection par le virus SARS-CoV-2 sur les deux dépôts majeurs de tissu adipeux blanc que sont le tissu adipeux sous-cutané (SCAT) et le tissu adipeux viscéral (VAT), à 7 jours et 22 jours suivant l'infection de hamsters (syriens) dorés (mâles) jeunes adultes (i.e., âgés de 2 mois) et âgés (i.e., âgés de 22 mois).

Résultats

Dans un premier temps, nous avons étudié les paramètres de l'infection par le virus SARS-CoV-2 chez les hamsters jeunes adultes et âgés. Nous avons confirmé que **l'infection est plus sévère chez les individus âgés** : en effet, comparativement aux hamsters jeunes adultes, les hamsters âgés présentaient une reprise de poids après le pic d'infection plus lente, une mortalité plus importante et un nombre de copies d'ARN viral plus élevé dans les poumons.

Nous avons ensuite caractérisé l'impact de l'infection par le virus SARS-CoV-2 sur le SCAT et le VAT.

1) Nous avons mis en évidence que le vieillissement est associé à une diminution de la taille des adipocytes dans le SCAT (- 23%) alors que la taille de ces cellules était légèrement augmentée dans le VAT (+7%). Ces modifications pourraient refléter des changements au niveau du métabolisme lipidique du tissu : en effet l'expression des gènes relatifs à la lipogenèse (*Fasn*, *Acacb*, *Scd1*, *Fads6*) et la lipolyse (*Lipe*, *Pnpla2/3*, *Cpt1a*, *Acadvl*) était diminuée dans le SCAT mais pas dans le VAT.

✓ Ainsi nous montrons que, chez le hamster, **l'âge a un effet dépôt-spécifique sur le tissu adipeux blanc** ; le SCAT étant plus affecté que le VAT en termes de métabolisme lipidique et de profil inflammatoire.

2) Nous avons mis en évidence, à 7 jours post-infection par le virus SARS-CoV-2, une diminution importante de la taille des adipocytes dans les deux dépôts (~ -45%), et ce, quel que soit l'âge de l'hôte infecté. De manière intéressante, au jour 22 post-infection, la fréquence de petits adipocytes (<1500µm²) dans le SCAT et le VAT restait élevée chez les hamsters âgés alors qu'un retour à un niveau basal pouvait être observé chez les jeunes adultes.

L'analyse histologique des SCAT et VAT nous a permis de montrer la présence, au jour 7 post-infection, de structures en forme de couronne (décrites dans la littérature sous le nom de *crown-like structures* (CLSs)) uniquement dans le SCAT des animaux infectés, quel que soit leur âge. Les CLSs correspondant à des macrophages entourant la gouttelette lipidique d'un adipocyte mort (Murano 2008, Wang 2019), cela signifie que l'infection par le virus SARS-CoV-2 conduit à la mort d'adipocytes uniquement dans le dépôt sous-cutané. De manière intéressante, au jour 22 post-infection, alors que le SCAT présentait à nouveau une histologie « normale » chez les hamsters jeunes adultes, nous retrouvons toujours des CLSs dans le tissu des hamsters âgés.

Résultats

✓ Ainsi, nous montrons que **l'infection par le virus SARS-COV-2 a des effets dépôts-spécifiques sur le tissu adipeux blanc** ; l'infection conduit à la mort d'adipocytes uniquement dans le SCAT. De manière intéressante, **les dommages tissulaires** causés par l'infection dans le SCAT sont parfaitement **réparés chez les animaux jeunes adultes** alors qu'ils ne sont **pas chez les hamsters âgés**. La diminution de l'adipogenèse (i.e., le processus de différenciation des préadipocytes en adipocytes) et/ou le déclin des fonctions d'efferocytose (i.e., la phagocytose des cellules mortes) des macrophages liés à l'âge pourraient expliquer nos observations.

Nous avons enfin cherché si les modifications du tissu adipeux blanc induites par l'infection (touchant principalement le SCAT) pouvaient être associées à des changements des profils lipidiques dans le sang. Les analyses métabolomiques ont révélées que **l'infection par le virus SARS-CoV-2 altère les profils lipidiques** et que ces **altérations diffèrent**, quantitativement et qualitativement, entre les hamsters **jeunes adultes et âgés**.

En **conclusion**, notre étude a permis de décrire un impact plus important de l'âge sur le SCAT que sur le VAT avec notamment le phénomène d'*inflammaging* retrouvé uniquement au niveau du SCAT. De plus, il a été décrit que l'infection à SARS-CoV-2 induit la mort des adipocytes dans le SCAT et pas dans le VAT. Les dommages tissulaires sont réparés chez les individus jeunes adultes mais pas chez les individus âgés ce qui est associé à des profils lipidiques différents entre les deux groupes d'âge. L'infection à SARS-CoV-2 est donc associée à un remodelage du tissu adipeux blanc qui va perdurer chez les individus âgés. Ce travail met en lumière l'importance d'étudier le tissu adipeux blanc dans un contexte d'infection par le SARS-CoV-2 afin de savoir si celui-ci contribue ou non à la plus forte sévérité chez les individus âgés.

ARTICLE OPEN



SARS-CoV-2 infection induces persistent adipose tissue damage in aged golden Syrian hamsters

Gemma Bogard^{1,5}, Johanna Barthelemy^{1,5}, Aline Hantute-Ghesquier^{1,2}, Valentin Sencio¹, Patricia Brito-Rodrigues¹, Karim Séron¹, Cyril Robil¹, Anne Flourens², Florence Pinet^{1,3}, Delphine Eberlé⁴, François Trottein^{1,5}, Martine Duterque-Coquillaud^{1,2} and Isabelle Wolowczuk^{1,5}

© The Author(s) 2023

Coronavirus disease 2019 (COVID-19, caused by severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 (SARS-CoV-2)) is primarily a respiratory illness. However, various extrapulmonary manifestations have been reported in patients with severe forms of COVID-19. Notably, SARS-CoV-2 was shown to directly trigger white adipose tissue (WAT) dysfunction, which in turn drives insulin resistance, dyslipidemia, and other adverse outcomes in patients with COVID-19. Although advanced age is the greatest risk factor for COVID-19 severity, published data on the impact of SARS-CoV-2 infection on WAT in aged individuals are scarce. Here, we characterized the response of subcutaneous and visceral WAT depots to SARS-CoV-2 infection in young adult and aged golden hamsters. In both age groups, infection was associated with a decrease in adipocyte size in the two WAT depots; this effect was partly due to changes in tissue's lipid metabolism and persisted for longer in aged hamsters than in young-adult hamsters. In contrast, only the subcutaneous WAT depot contained crown-like structures (CLSs) in which dead adipocytes were surrounded by SARS-CoV-2-infected macrophages, some of them forming syncytial multinucleated cells. Importantly, older age predisposed to a unique manifestation of viral disease in the subcutaneous WAT depot during SARS-CoV-2 infection; the persistence of very large CLSs was indicative of an age-associated defect in the clearance of dead adipocytes by macrophages. Moreover, we uncovered age-related differences in plasma lipid profiles during SARS-CoV-2 infection. These data suggest that the WAT's abnormal response to SARS-CoV-2 infection may contribute to the greater severity of COVID-19 observed in elderly patients.

Cell Death and Disease (2023)14:75; <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05574-w>

INTRODUCTION

The continuing pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19, caused by infection with the severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 (SARS-CoV-2)) has emphasized the urgent need to identify the disease's pathophysiological mechanisms. COVID-19 features a broad spectrum of manifestations, ranging from asymptomatic disease to acute respiratory distress syndrome and potentially fatal multi-organ dysfunction [1–3]. The outcomes and severity of SARS-CoV-2 infections in golden (Syrian) hamsters resemble those observed in human COVID-19; hence, the golden hamster model is of relevance in the study of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 pathogenesis [4–10].

Population-based cohort studies in humans and preclinical studies in golden hamsters have shown that obesity and aging are major independent risk factors for severe COVID-19 [11–17]. Obesity and aging have some phenotypic features in common, such as enhanced systemic inflammation [18, 19] and profound changes in white adipose tissue (WAT) distribution and function [20]. Studies in the context of obesity have shown that SARS-CoV-2

directly triggers a pathogenic inflammation in WAT; in turn this inflammation contributes to the cytokine storm associated with severe COVID-19 [21, 22]. In contrast, few studies have investigated the pathophysiology of WAT during SARS-CoV-2 infection in aged individuals.

The main function of WAT is to collect, store and release energy in the form of lipids, in response to systemic nutritional and metabolic needs. WAT is comprised of large, lipid-filled adipocytes and a heterogeneous population of stromal vascular cells, which includes adipocyte precursors (preadipocytes), endothelial cells, stem/stromal cells, and immune cells [23, 24]. Based on the anatomical location, WAT can be subdivided into two main types of depot: subcutaneous and visceral [25, 26]. It has been shown that subcutaneous adipose tissue (SCAT) and visceral adipose tissue (VAT) differ significantly with regard to their cellular, molecular, and physiological characteristics [27, 28]. While excess VAT is commonly associated with metabolic disorders [29], SCAT appears to preserve metabolic health [30]. During aging, WAT undergoes profound changes in quantity, distribution, cellular

¹Univ. Lille, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Centre Hospitalier Universitaire de Lille (CHU Lille), Institut Pasteur de Lille, U1019-UMR9017—Center for Infection and Immunity of Lille (CIIL), F-59000 Lille, France. ²Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, UMR9020-U1277-CANTHER—Cancer Heterogeneity Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000 Lille, France. ³Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1167-RID-AGE—Facteurs de risque et déterminants moléculaires des maladies liées au vieillissement, F-59000 Lille, France. ⁴Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1011-EGID, F-59000 Lille, France. ⁵These authors contributed equally: Gemma Bogard, Johanna Barthelemy. [✉]email: isabelle.wolowczuk@pasteur-lille.fr
 Edited by Professor Mauro Piacentini

Received: 9 September 2022 Revised: 4 January 2023 Accepted: 9 January 2023
 Published online: 01 February 2023

composition and function; the main change is greater visceral adiposity, which increases the likelihood of age-associated metabolic disorders [27, 31, 32].

Although SARS-CoV-2 primarily targets the respiratory system, many other organ systems (including WAT) are affected during infection [21, 33–39]. Reiterer et al. were the first to suggest that SARS-CoV-2 triggers WAT dysfunction, which in turn contributes to adverse COVID-19 outcomes [35]. Indeed, these investigators reported that human adipocytes infected with SARS-CoV-2 in vitro produced lower amounts of adiponectin—an insulin-sensitizing, anti-inflammatory adipokine [40]. Importantly, Reiterer et al. detected viral RNA and low adiponectin expression in WAT from infected golden hamsters. These changes were associated with a robust inflammatory antiviral response in WAT and a systemic insulin-resistant state, suggesting that hyperglycemia in severe COVID-19 might result (at least in part) from infection-induced WAT dysfunction [35]. Martinez-Colon et al. identified mature, lipid-laden adipocytes and macrophages as the two main cellular targets of SARS-CoV-2 in human WAT [21]. Strikingly, preadipocytes are not permissive to infection—confirming that lipid-droplet metabolism is critical for SARS-CoV-2 propagation [41]. Most recently, SARS-CoV-2’s ability to infect mature adipocytes was confirmed: infected adipocytes are less viable and have a smaller lipid-droplet size and a higher prevalence of pyknotic nuclei, which are suggestive of infection-induced cell delipidation and death [42].

The impact of SARS-CoV-2 infection on the WAT of aged individuals has not previously been characterized. To address this knowledge gap, we compared the effects of SARS-CoV-2 infection on SCAT and VAT depots in young adult vs. aged golden hamsters. We found that SARS-CoV-2 infection impairs lipid metabolism in both SCAT and VAT, irrespective of the host’s age. In striking contrast, viral infection induced adipocyte death (detected as crown-like structures (CLSs)) in the SCAT but not in the VAT. Importantly, aging was associated with the impaired clearance of dead adipocytes in the SCAT likely due to the compromised efferocytosis capacity of tissue’s macrophages. These SARS-CoV-2-infection-induced changes in WAT were associated with age-specific blood lipid signatures. We hypothesize that these features might contribute to the severity of COVID-19 in the elderly.

RESULTS

SARS-CoV-2 infection is more severe in aged golden hamsters than in young-adult golden hamsters

Young adult male golden hamsters (2 months of age, the “young adults” group) and aged adult male golden hamsters (22 months of age, the “aged adults” group) were inoculated intranasally with a sublethal dose (2×10^4 TCID₅₀) of a clinical SARS-CoV-2 isolate or with DMEM (mock) (Supplementary Fig. S1). As reported previously [43], aging was associated with significant body weight gain; on average, aged hamsters were 45% heavier than young-adult hamsters (Fig. 1A). In both young-adult and aged hamsters, SARS-CoV-2 infection induced moderate body weight loss; this started on day 1 post infection (1 dpi) and changed to the same extent in both groups until 6 dpi (mean \pm SEM percentage change from starting weight: $83 \pm 2.7\%$ for young adults, $P < 0.0001$, and $82 \pm 2.3\%$ for aged adults, $P < 0.0001$). However, from 6 dpi onward, the change in body weight diverged in the two groups. Young adults grew steadily heavier and had returned to their baseline weight by 15 dpi. In contrast, aged hamsters continued to lose weight until 7 dpi ($80 \pm 2.3\%$ change from starting weight, $P < 0.0001$), after which time the body weight increased but at a much slower rate than in younger animals; at 22 dpi, aged hamsters had not recovered their initial body weight ($94 \pm 3\%$ of the starting weight, $P < 0.05$) (Fig. 1B). Six young adult or aged SARS-CoV-2-infected animals were necropsied at 7 dpi, and the remaining animals (six young adult and four aged hamsters) were followed up until 22 dpi. One of the four remaining animals

in the aged group lost a large amount of weight and suffered from respiratory distress at 9 dpi and so was sacrificed (Fig. 1C). We next quantified the SARS-CoV-2 RNA copy number in the lungs by measuring the expression of the *E* gene that encodes the viral envelope protein (Fig. 1D). Viral RNA levels were substantially higher in the aged group than in the young-adult group at 7 dpi but were lower and similar in the two groups at 22 dpi. In line with these findings, the expression levels of the interferon (IFN)-stimulated genes (ISGs) *Isg15* and IFN-induced GTP-binding protein *Mx1* were significantly higher in the lungs of aged animals at 7 dpi (Fig. 1E).

Relative to young-adult animals, aged hamsters displayed a higher pulmonary viral burden and a stronger early antiviral response (at 7 dpi) and failed to recover their initial body weight at later timepoints (at 22 dpi). Overall, these results suggest that aging weakens the whole-body metabolic response to SARS-CoV-2 infection and contributes to long-term sequelae.

In both young adult and aged golden hamsters, SARS-CoV-2 infection leads to a lasting reduction in adipocyte size in SCAT and VAT

We next looked at the effects of SARS-CoV-2 infection on the two main WAT depots i.e., the inguinal SCAT and the epididymal VAT.

In accordance with their higher initial body weight (see Fig. 1A), aged hamsters displayed greater absolute SCAT and VAT masses than young adults did (Supplementary Fig. S2A). Nevertheless, when the SCAT and VAT masses were expressed as a percentage of body weight, only VAT was found to be more abundant in aged hamsters (Supplementary Fig. S2B).

SARS-CoV-2 infection was associated with markedly lower absolute and relative SCAT and VAT masses at 7 dpi in both age groups. However, at 22 dpi, only the aged animals still presented low absolute SCAT and VAT masses (Supplementary Fig. S2A), in line with their change in body weight (see Fig. 1B). Importantly, only aged hamsters displayed low relative SCAT mass at 22 dpi (Supplementary Fig. S2B); this might indicate regional differences in the WAT’s response to SARS-CoV-2 infection, with perhaps a greater impact on SCAT than on VAT.

We next used quantitative histomorphometry to assess the age-dependent effects of SARS-CoV-2 infection on adipocyte cell size and size distribution in SCAT and VAT at 0 (mock), 7, and 22 dpi.

First, our analysis of samples from mock-treated animals revealed that aging was associated with low mean adipocyte size in SCAT (a 23.2% difference between young adults and aged adults, $P < 0.0001$), and slight but significant high mean adipocyte size in VAT (a 6.9% difference between young adults and aged adults, $P < 0.05$) (Tables 1 and 2 and Fig. 2A). Changes in adipocyte size can reflect increased accumulation or release of stored lipids through lipogenesis (fatty acid synthesis and fatty acid desaturation) and lipolysis (triglyceride degradation and fatty acid oxidation), respectively. We therefore compared the expression levels of lipogenic genes (*Fasn*, encoding fatty acid synthase, *Acacb*, encoding acetyl-CoA carboxylase beta, *Scd1*, encoding stearoyl-CoA desaturase 1, and *Fads6*, encoding fatty acid desaturase 6) and lipolytic genes (*Lipe*, encoding hormone-sensitive lipase E, *Pnpla2/3*, encoding adipose triglyceride lipase, *Cpt1a*, encoding carnitine palmitoyl transferase 1A, and *Acadvl*, encoding very long-chain acyl-CoA dehydrogenase) in the SCAT (Fig. 2B) and the VAT (Supplementary Fig. S3A) from mock-treated young adult and aged hamsters. Compared with samples from young-adult hamsters, the mRNA expression levels of genes involved in the regulation of adipocyte lipid metabolism were significantly lower for the SCAT from aged animals (Fig. 2B) but were similar in the two age groups for the VAT (Supplementary Fig. S3A). Accordingly, the expression levels of *Ifn γ* and *Il1b*—which encode inflammatory cytokines critically involved in the regulation of lipid metabolism [44]—were significantly higher in the SCAT samples from aged animals (Fig. 2C) but not in the VAT

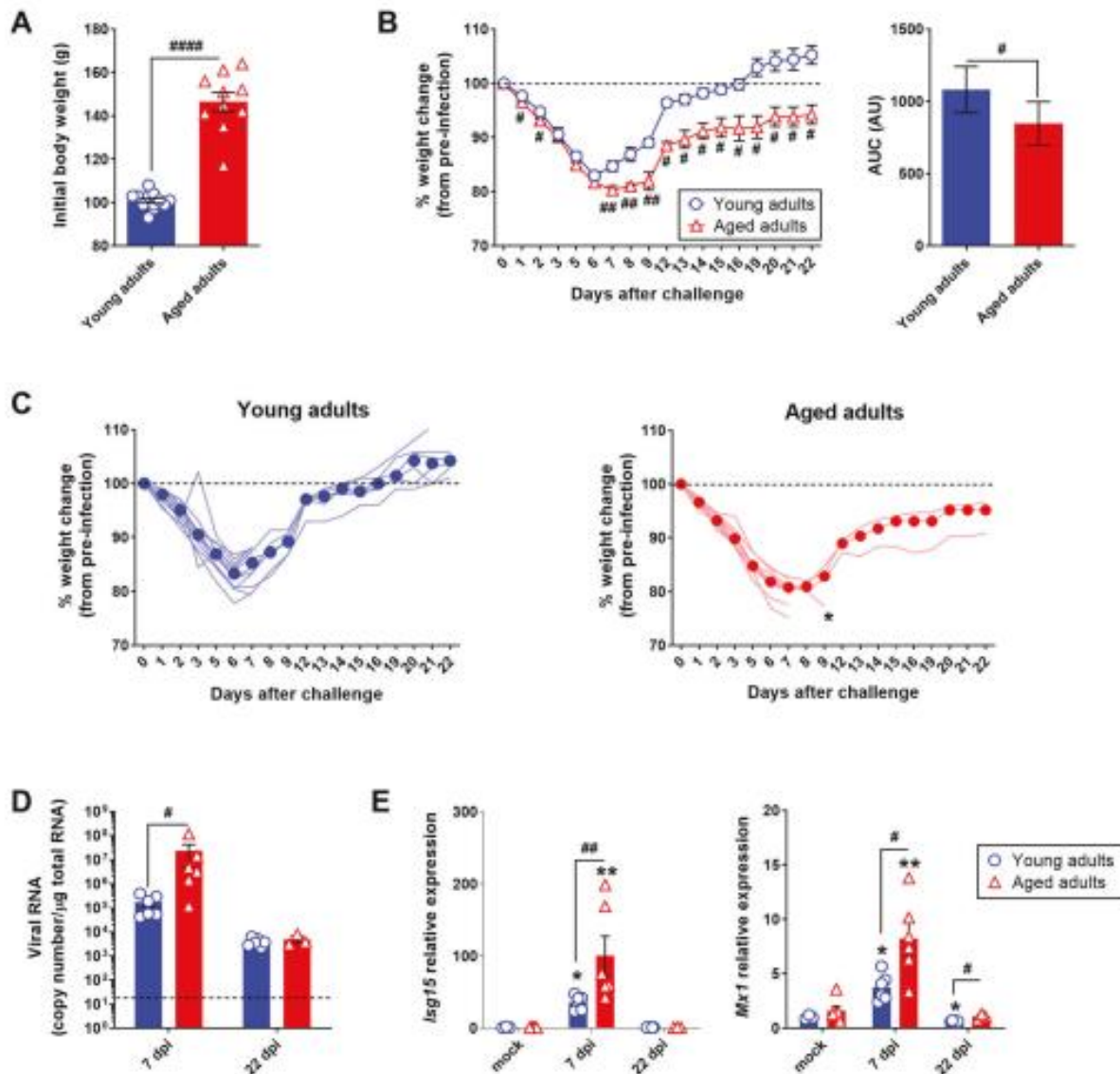


Fig. 1 SARS-CoV-2 infection is more severe in aged golden hamsters. Golden (Syrian) hamsters aged 2 months (the “young adults” group) or 22 months (the “aged adults” group) were treated intranasally with a SARS-CoV-2 inoculate ($n = 12$ young adults and $n = 10$ aged adults) or with DMEM (mock infection) ($n = 6$ young adults and $n = 6$ aged adults). **A** Body weight (g) on the day of infection. Data are expressed as the mean \pm SEM, and individual replicates are shown ($n = 12$ young adults and $n = 10$ aged adults). **B** Percentage body weight change after infection (left). Data are expressed as the mean \pm SEM ($n = 12$ young adults and $n = 10$ aged adults). The corresponding area under the curve (AUC) is shown (right). Data are expressed in arbitrary units (AU). **C** Percentage body weight change after infection in individual animals. Median weight losses are depicted as plain circles. Asterisks indicate death. **D** Quantification of SARS-CoV-2 RNA in the lungs of young adult and aged adult hamsters, using an RT-qPCR assay. Viral RNA levels are expressed as the mean \pm SEM copy number/ μ g of total RNA, and individual replicates are shown (mock and 7 days post infection (dpi): $n = 6$ animals per group, 22 dpi: $n = 6$ young adults and $n = 3$ aged adults). The dashed line represents the assay’s limit of detection. **E** mRNA expression levels (RT-qPCR assay) of the *Isg15* and *Mx1* genes in the lungs of young adult and aged adult hamsters, presented according to the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method (housekeeping gene: *Actg1*, coding for gamma (γ) actin). Data are expressed as the mean \pm SEM, and individual replicates are shown (mock and 7 dpi: $n = 6$ animals per group, 22 dpi: $n = 6$ young adults and $n = 3$ aged adults). Groups were compared in a two-sided Mann-Whitney test; # indicates the P values for the comparison of young adults and aged adults (the effect of age: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ and **** $P < 0.0001$), and * indicates the P values for the comparison of mock-treated and SARS-CoV-2-infected groups (the effect of infection: * $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$). For intergroup differences, the threshold for statistical significance was set to $P < 0.05$.

samples (Supplementary Fig. S3B). These results show that in the golden hamster, aging per se affects adipocyte lipid metabolism and triggers inflammation (a phenomenon known as inflammaging [45–48]) in the SCAT but not in the VAT.

Importantly, SARS-CoV-2 infection induced a marked decrease in mean adipocyte size in the SCAT and VAT of both

young adult and aged hamsters; this effect was especially maintained at 22 dpi in the latter group (Tables 1 and 2 and Fig. 3A). In SCAT, the decrease in adipocyte size induced by SARS-CoV-2 infection at 7 dpi was similar in young adult and aged hamsters (a 49% decrease vs. mock for young adults, $P < 0.0001$, and a 42% decrease for aged adults, $P < 0.0001$).

Table 1. Adipocyte size frequency distribution in SCAT.

	Young adults			Aged adults		
	mock	Day 7	Day 22	Mock	Day 7	Day 22
Cells counted	2052	3463	2688	2621	3825	3986
Minimum	80.1	29.3	81.3	80.7	73.8	14.8
25% percentile	1041.9	533.3	998.3	843.9	482.2	503.8
Median	2319	1126	1838	1653	982.4	1093
75% percentile	3614.9	1832.3	2659.2	2619.3	1565.4	1797.2
Maximum	9410.5	5920.3	6084.9	9064.5	6544.8	6747.5
Mean	2448	1247 ^{****}	1926 ^{****}	1879 ^{****}	1096 ^{****}	1284 ^{****}
Std. deviation	1643	836.2	1146	1322	757.1	982.8
Std. error of mean	36.28	14.21	22.11	25.83	12.24	15.57
Lower 95% CI of mean	2376.5	1218.7	1882.8	1828.3	1071.5	1253.5
Upper 95% CI of mean	2518.7	1274.4	1969.6	1929.6	1119.6	1314.5

The mean adipocyte sizes in the (inguinal) SCAT of young adult and aged hamsters at days 0 (mock), 7, and 22 after SARS-CoV-2 infection were compared in a two-sided Mann-Whitney test. For intergroup differences, the threshold for statistical significance was set to $p < 0.05$. Values with superscript symbols indicate significant differences (comparison of young adults with aged adults (the effect of age): ^{****} $p < 0.0001$ and comparison of mock-treated and SARS-CoV-2-infected groups (the effect of infection): ^{****} $p < 0.0001$).

Table 2. Adipocyte size frequency distribution in VAT.

	Young adults			Aged adults		
	mock	Day 7	Day 22	Mock	Day 7	Day 22
Cells counted	1531	2661	2088	1412	2872	2072
Minimum	68.7	48.2	45.6	72.6	80.1	78.7
25% percentile	922.9	504	651.7	890.7	407.4	457.4
Median	2151	1171	1632	2307	893.3	1226
75% percentile	3769.5	2066.4	2660.2	3894	1538.9	2276.4
Maximum	10854.1	6851.4	8137.5	14228.5	11990.5	19922.5
Mean	2459	1388 ^{****}	1789 ^{****}	2628 [†]	1142 ^{****}	1551 ^{****}
Std. deviation	1775	1068	1294	2067	1068	1408
Std. error of mean	45.35	20.7	28.3	55	19.9	30.9
Lower 95% CI of mean	2369.6	1346.9	1733.6	2520.6	1102.4	1490
Upper 95% CI of mean	2547.6	1428	1844.6	2736.4	1180.6	1611.3

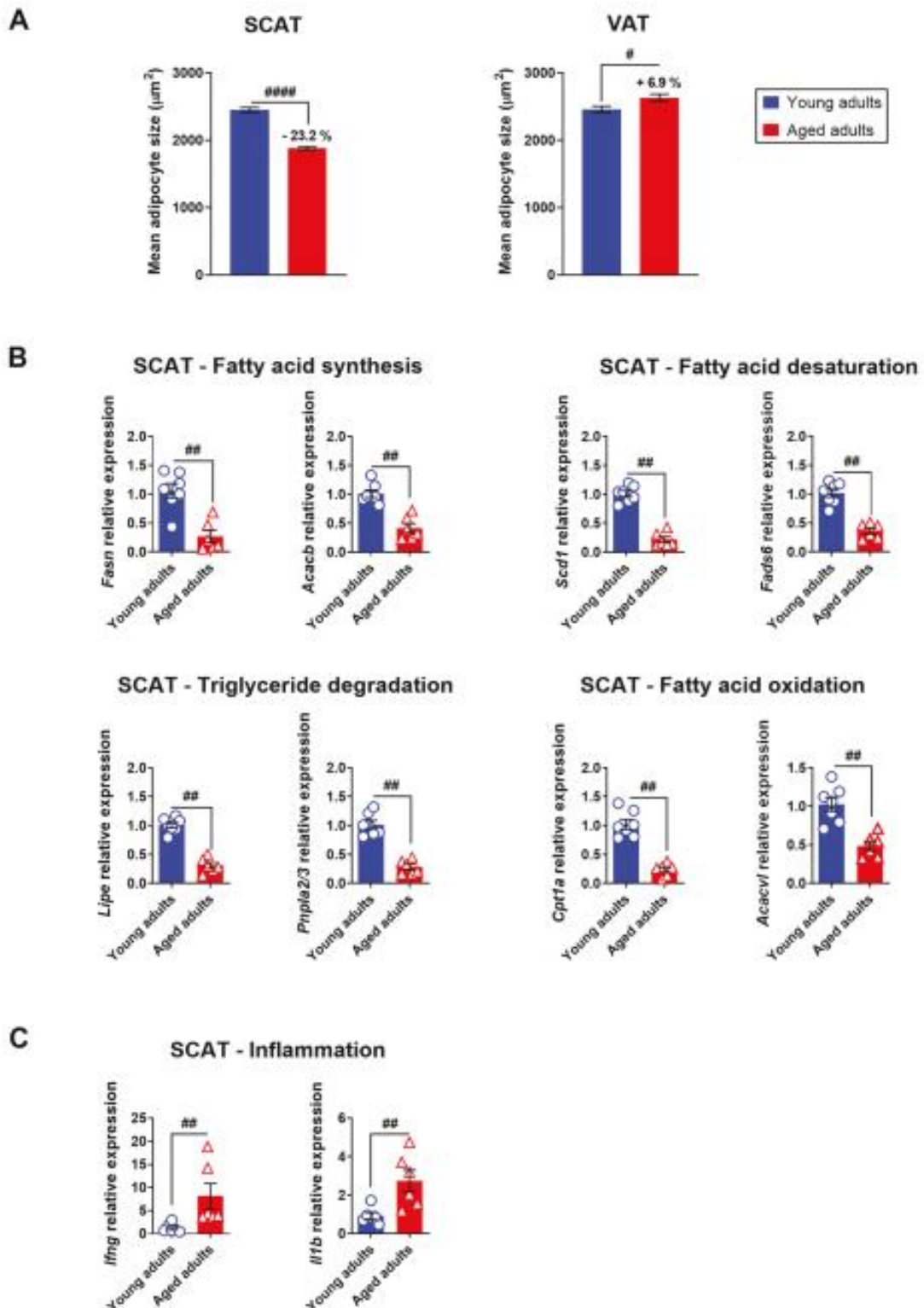
The mean adipocyte sizes in the (epididymal) VAT of young adult and aged hamsters at days 0 (mock), 7, and 22 after SARS-CoV-2 infection were compared in a two-sided Mann-Whitney test. For intergroup differences, the threshold for statistical significance was set to $p < 0.05$. Values with superscript symbols indicate significant differences (comparison of young adults with aged adults (the effect of age): [†] $p < 0.05$), and comparison of mock-treated and SARS-CoV-2-infected groups (the effect of infection) ^{****} $p < 0.0001$).

Importantly, the infection's impact on adipocyte size in SCAT was still observable at 22 dpi in both age groups but was even more pronounced in the elderly (a 21% decrease in adipocyte size vs. mock for young adults, $P < 0.0001$, and a 32% decrease for aged adults, $P < 0.0001$). Likewise, SARS-CoV-2 infection was associated with a decrease in VAT adipocyte size in young adult and aged hamsters at 7 dpi (a 44% decrease vs. mock for young adults, $P < 0.0001$, and a 57% decrease for aged adults, $P < 0.0001$). This decrease persisted at 22 dpi in both age groups but was greater in aged animals (a 27% decrease vs. mock for young adults, $P < 0.0001$, and 41% decrease for aged adults, $P < 0.0001$). The decrease in SCAT and VAT adipocyte size induced by SARS-CoV-2 infection observed in both age groups suggests that the virus impaired the adipocytes' lipid storage in fat depots. Thus, we compared the expression levels of lipid-metabolism-related genes in the SCAT and VAT from young adult and aged hamsters at 7 and 22 dpi (Supplementary Fig. S4). At 7 dpi, *Fasn* and *Scd1* expression in

the SCAT and VAT of SARS-CoV-2-infected young adult hamsters was significantly lower than in mock-treated controls, as reported by Zickler et al. [37].

Next, we compared the adipocyte size distributions in the SCAT and VAT of mock-treated vs. SARS-CoV-2-infected young adult and aged hamsters (Fig. 3B, C). At 7 dpi, we observed a noticeable leftward and upward shift in the size distribution curve in SARS-CoV-2-infected hamsters, relative to mock-treated animals; hence, the proportion of small (<1500 μm^2) adipocytes in SCAT and VAT was significantly (~twofold) higher in both SARS-CoV-2-infected age groups. At 22 dpi, the frequency distributions of SCAT and VAT adipocytes had not returned to the mock-treated levels in young-adult animals or (especially) in aged hamsters. Importantly, the SARS-CoV-2-infection-associated increase in the frequency of small (<1500 μm^2) adipocytes persisted in both the SCAT and VAT of aged hamsters.

Taken as a whole, our results show that the impact of aging per se on WAT cellularity in golden hamsters is depot-specific



because lipid metabolism, inflammation, and adipocyte size were altered in the SCAT but not in the VAT. In contrast, the impact of SARS-CoV-2 infection on WAT cellularity was not depot-specific because a reduction in mean adipocyte size

(partly due to an alteration in lipid metabolism) was observed in both SCAT and VAT. Importantly, SARS-CoV-2 infection affected WAT cellularity regardless of age but had longer-lasting effects in aged animals.

Fig. 2 Aging has a regional impact on WAT in golden hamsters. **A** Mean \pm SEM adipocyte size (μm^2) in the (inguinal) SCAT and (epididymal) VAT of mock-treated young adult and aged hamsters. For SCAT, 2052 adipocytes in young adults and 2621 in aged adults were measured. For VAT, 1531 adipocytes in young adults and 1412 in aged adults were measured. Percentage differences in adipocyte size between young adult and aged hamsters are indicated. **B** mRNA expression levels (RT-qPCR assay) of *Fasn* and *Acacb* (involved in fatty acid synthesis), *Scd1* and *Fasdh* (involved in fatty acid desaturation), *Lipe* and *Pnpla2/3* (involved in triglyceride degradation), and *Cpt1a* and *Acadvl* (involved in fatty acid oxidation) in the SCAT of mock-treated young adult and aged hamsters. **C** mRNA expression levels (RT-qPCR assay) of the inflammatory genes *Ilfng* and *Iltb* in the SCAT of mock-treated young adult and aged hamsters. **B, C** Relative expression is presented as $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ (housekeeping gene: *Gusb*, coding for glucuronidase beta). Data are expressed as the mean \pm SEM, and individual replicates are shown ($n = 6$ animals per group). Groups were compared in a two-sided Mann–Whitney test; * indicates the P values for the comparison of young adults and aged adults (the effect of age: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ and **** $P < 0.0001$). For intergroup differences, the threshold for statistical significance was set to $P < 0.05$.

SARS-CoV-2 infection is associated with adipocyte-death-related CLSs in the SCAT (but not the VAT) that persist in aged golden hamsters only

Histological assessment of the animals' WAT revealed tissue architecture differences between SCAT and VAT depots with regard to their response to SARS-CoV-2 infection.

In striking contrast to the results for VAT (Supplementary Fig. S5A), SCAT displayed marked microscopic changes upon SARS-CoV-2 infection that were more intense and lasted longer in aged hamsters than in young-adult hamsters (Fig. 4A). At 7 dpi, cellular infiltration into the SCAT was observed in both young adult and aged hamsters. Most of the infiltrating cells were clustered around certain adipocytes. These ring-like cell clusters were reminiscent of the CLSs originally identified in the WAT of mice and humans with obesity [49]. A CLS corresponds to a single damaged or dead adipocyte encircled by lipid-resorbing macrophages [49, 50]. By immunostaining for the macrophage marker F4/80 and for perilipin-1 (an essential lipid-droplet structural protein [51] that is widely used as a marker of adipocyte viability [52–54]), we confirmed that the CLSs observed in the SCAT of SARS-CoV-2-infected hamsters indeed corresponded to macrophages surrounding damaged or dead adipocytes (Fig. 4B). Remarkably, the CLSs that were observed in the SCAT of aged adults had the general characteristics of CLS (i.e., roundish, perilipin-negative central lipid droplet) but were approximately tenfold larger than conventional CLSs. At 22 dpi, while cell infiltrates and CLSs were scarcely observable in the SCAT of young-adult hamsters, they were still present in the SCAT of aged animals (Fig. 4A).

Given that CLSs are surrogate markers of adipocyte death, we next used perilipin-1 staining to visualize dead adipocytes in SCAT samples (Fig. 4C). Surprisingly, at 7 dpi, perilipin-1-negative, dead adipocytes were not randomly distributed in the tissue; they were in close proximity to each other, in both young-adult and aged animals. Furthermore, lipid-rich material was occasionally observed near dead adipocytes in the SCAT of aged animals. At 22 dpi, many perilipin-1-null, large CLSs (surrounded by lipid-rich material) were still present in the SCAT of aged hamsters but not in the SCAT of their younger counterparts. Importantly, the fact that no perilipin-1-negative adipocytes were detected in the VAT at 7 or 22 dpi (Supplementary Fig. S5B) suggested that SARS-CoV-2 infection did not kill adipocytes in this depot.

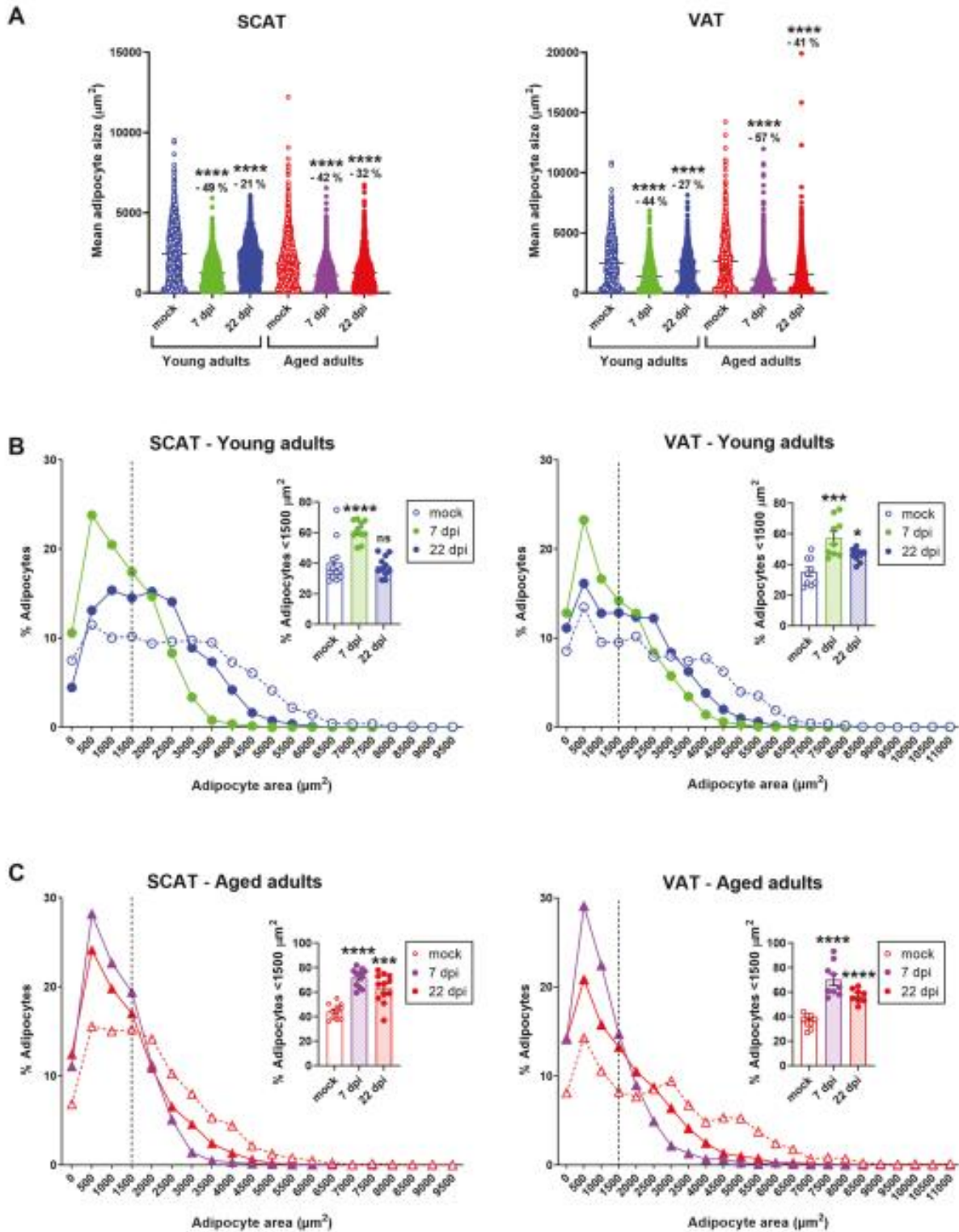
In adipose tissue, the main target cells for SARS-CoV-2 are mature lipid-laden adipocytes and macrophages [21, 37, 42]. Furthermore, SARS-CoV-2-infection-induced adipocyte death has been reported [42]. Hence, we used immunohistochemistry staining to screen SCAT samples for the SARS-CoV-2 spike protein (Fig. 5A). In the SCAT of young-adult hamsters, a significant staining was found in macrophages clustered around adipocytes (7 dpi) or in macrophages close to adipocytes (22 dpi); hence, SARS-CoV-2 spike antigen had accumulated in these macrophages. In the SCAT of 7-dpi-infected aged animals, intense staining was observed in the macrophages clustered around conventional CLSs (Supplementary Fig. S5C) and large CLSs. Interestingly, this staining was more diffuse (indicating the presence of smaller amounts of spike protein) at 22 dpi than at 7 dpi.

Syncytia formation is a hallmark of SARS-CoV-2 infection that results from the activation of the spike protein at the plasma membrane of infected cells [55–59]. Moreover, in the WAT of mice and humans with obesity, macrophages that are organized as CLSs fuse to form syncytia that sequester and scavenge the residual adipocyte lipid droplet and ultimately form multinucleated giant cells [49, 60]. Thus, we assessed whether SARS-CoV-2-infected macrophages that cluster around dead adipocytes in the SCAT of infected young-adult and aged hamsters may have formed syncytia. Fluorescent labeling of nuclei indeed revealed the presence of some multinucleated cells at the levels of CLSs; indicative of syncytia formation during SARS-CoV-2 infection of the SCAT (Fig. 5B).

In summary, these results highlight the depot-specific consequences of SARS-CoV-2 infection of WAT. Indeed, CLSs (dead adipocytes surrounded by infected macrophages—some of them forming syncytial multinucleated cells) were observed in the SCAT but not in the VAT. Importantly, the presence and persistence of conventional CLSs but also abnormally large CLSs in the SCAT of aged hamsters might indicate an age-related defect in the clearance of dead adipocytes by infected macrophages following SARS-CoV-2 infection.

Plasma lipid signatures differentiate SARS-CoV-2-infected young-adult golden hamsters from SARS-CoV-2-infected aged golden hamsters

To assess whether the SARS-CoV-2-infection-induced WAT alterations were associated with changes in blood lipid profiles, a targeted metabolomic analysis was performed on plasma samples of young-adult and aged hamsters at 0 (mock), 7, and 22 dpi (Fig. 6). Data corresponding to four lipid classes i.e., free fatty acids (FFAs) ($n = 5$ molecules), diglycerides (DGs) ($n = 4$ molecules), triglycerides (TGs) ($n = 154$ molecules), and cholesterol esters (CEs) ($n = 16$ molecules) were specifically analyzed. As shown in Fig. 6A, SARS-CoV-2 infection induced a statistically significant decrease in FFAs and DGs plasma concentrations, especially in aged hamsters, whereas no significant changes were observed for TGs and CEs in either age group and whatever the time post infection (with the exception of TG levels that tended to decrease in aged hamsters at 7 dpi ($P < 0.06$)). However, out of the 179 lipid species that were quantified, 66 in young adult vs. 96 in aged hamsters showed significantly altered levels at 7 dpi in comparison to the mock respective groups (fold change >1.5 , $P < 0.05$); this indicates that SARS-CoV-2 infection perturbs lipid metabolism more importantly in aged than young-adult hamsters. To obtain an overview of the main changes in our metabolomic data, we next performed a heatmap and clustering analysis using these lipid species (Fig. 6B). In young adults, 27 lipid species (out of 66) were increased and 39 lipid species (out of 66) were decreased upon SARS-CoV-2 infection, while in aged animals all of the 96 lipid species were decreased upon SARS-CoV-2 infection (Supplementary Table S2 and Fig. 6C). Interestingly, in young adults the triglyceride species that were increased were enriched in polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and the ones that were decreased were enriched in saturated fatty acids (SFAs) and monosaturated fatty acids (MUFAs) (Supplementary Table S2), as reported by Zickler and colleagues [37]. Venn diagrams were then used to display a



comparison of the lists of increased or decreased lipid species in young-adult and aged hamsters (Fig. 6C and Table 3). Interestingly, 13 lipid species were increased upon SARS-CoV-2 infection in young adult but decreased in aged hamsters, such as TG(18:2_36:5) and TG(16:0_36:5) (Fig. 6D), 32 lipid species were

decreased upon SARS-CoV-2 infection in both age groups, and 51 lipid species were specifically decreased in aged hamsters only (Fig. 6C and Table 3).

These results show that SARS-CoV-2-infection-induced alterations of plasma lipid profiles significantly differ between

Fig. 3 SARS-CoV-2 infection induces a persistent decrease in adipocyte size in SCAT and VAT depots in young adult and aged golden hamsters. Adipocyte size and distribution in the (inguinal) SCAT and (epididymal) VAT were determined by quantitative histomorphometry, at 0 (mock), 7, and 22 dpi in both age groups. **A** Superplots showing the size of individual adipocytes, as well as the mean values (μm^2), in the SCAT (left) and the VAT (right) of young adult and aged hamsters at 0 (mock), 7, and 22 dpi. Percentage differences in adipocyte size are indicated. **B** Adipocyte size distribution (%) in the SCAT (left) and VAT (right) of young-adult hamsters. The relative frequency of adipocytes $<1500 \mu\text{m}^2$ is shown in the insert (mean \pm SEM, and individual replicates are shown). **C** Adipocyte size distribution (%) in the SCAT (left) and VAT (right) of aged hamsters. The relative frequency of adipocytes $<1500 \mu\text{m}^2$ is shown in the insert (mean \pm SEM, and individual replicates are shown). **A–C** $n=3$ animals per group, and a mean (range) of 1035 (649–1500) adipocytes per tissue sample were analyzed. Groups were compared in a two-sided Mann–Whitney test; * indicates the P values for the comparison of young adults and aged adults (the effect of age: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ and *** $P < 0.001$) and * indicates the P values for the comparison of mock-treated and SARS-CoV-2-infected groups (the effect of infection: * $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$). For intergroup differences, the threshold for statistical significance was set to $P < 0.05$.

young-adult and aged hamsters; more changes were evidenced in the elderly. Considering the role of WAT in the control of systemic lipid metabolism, we hypothesize that the more severe impact of SARS-CoV-2 infection observed in the WAT of aged animals contributes, at least partly, to this lipid profile phenotype.

DISCUSSION

Like obesity, advanced age is a major risk factor for clinically severe COVID-19. Indeed, mortality rates are significantly higher in adults with obesity and in elderly adults [11–17, 61–65]. Interestingly, obesity and aging are both associated with the pathological expansion of WAT in general and VAT depot in particular; this suggests that WAT remodeling has a role in the obesity- and aging-associated increase in COVID-19 severity. The recent discovery that WAT is a SARS-CoV-2 reservoir [38, 39, 66–69] emphasizes the need to characterize the role of this tissue in the pathogenesis of COVID-19 in these at-risk populations. While most research has focused on patients with obesity, little is known about SARS-CoV-2-infection-related WAT's pathophysiology in aged individuals. Hence, in the golden hamster model, we sought to explore age-related differences in the response of inguinal SCAT and epididymal VAT depots to SARS-CoV-2 infection.

We confirmed that relative to their younger counterparts, aged hamsters developed more severe (and sometime lethal) disease manifestations [16, 17]. Moreover, we showed that SARS-CoV-2 infection induces profound WAT remodeling, albeit in different ways in young-adult vs. aged hamsters.

SARS-CoV-2 infection led to a decrease in the mean adipocyte size in both SCAT and VAT. This decrease was associated with reduced expression of lipid-synthesis-related genes (such as *Fasn* and *Scd1*) and thus suggested that SARS-CoV-2 infection impairs triglyceride storage capacity in the SCAT and the VAT. These findings are in line with previous reports on the impact of SARS-CoV-2 infection on both local (WAT) and systemic lipid metabolism in hamsters and humans [37, 70, 71]. The non-depot-specific effects of SARS-CoV-2 infection on WAT were observed soon after infection (7 dpi) and lasted up to 22 dpi in both young-adult and aged hamsters. However, these alterations were greater in aged animals and so might participate to the metabolic dysregulations associated with severe COVID-19 [72].

We showed for the first time that SARS-CoV-2-infected animals also displayed WAT-depot-specific alterations upon infection, i.e., the presence of CLSs in the SCAT but not in the VAT. CLSs were originally described in the WAT of individuals with obesity and can be viewed as markers of adipocyte death and local inflammation [49, 73]. Our results demonstrate that in golden hamsters, a SARS-CoV-2 infection kills adipocytes in the SCAT but not in the VAT. Since (i) SARS-CoV-2 can disseminate to WAT [37] and (ii) viral infection of mature adipocytes reduces cell viability [42], we speculate that the CLSs observed in the SCAT of SARS-CoV-2-infected animals are histological hallmarks of virus-induced adipocyte death. It is also noteworthy that the dead adipocytes were clumped together in some areas and were not distributed randomly through the tissue. This suggests that SARS-CoV-2 might

spread through cell-to-cell transmission in the SCAT—a mechanism that has been observed in vitro [74].

WAT macrophages are reportedly permissive to SARS-CoV-2 infection [21]. We found that the macrophages around dead adipocytes expressed the SARS-CoV-2 spike protein, which is indicative of direct infection or indirect infection (i.e., via adipocyte-to-macrophage transmission [74]) of these cells. Interestingly, some of these macrophages formed syncytial multinucleated cells; this suggests the proteolytic activation of the SARS-CoV-2 spike protein at their plasma membrane [75]. It could be envisioned that SARS-CoV-2-induced macrophage fusion will also facilitate the transfer of the viral genome to neighboring cells, as it has been shown for other viruses such as human immunodeficiency virus, respiratory syncytial virus, and herpes simplex virus [76]. While severe cases of COVID-19 are associated with extensive lung damage and the presence of infected multinucleated syncytial pneumocytes and leukocytes [58, 77], it remains to be determined whether syncytia formation by SARS-CoV-2-infected macrophages is more frequent in the SCAT of aged hamsters. Thus, the crown-like pattern of infected macrophages around dead adipocytes (probably killed by the viral infection) might constitute a micro-anatomical sign of SARS-CoV-2 infection in the SCAT. Remarkably, CLSs were much more frequent in the SCAT of aged hamsters than in the SCAT of younger animals, likely due to age-related inflammation in this fat depot. Hence, age might increase SCAT's susceptibility to SARS-CoV-2 infection and widespread cell death. Other researchers have found that a high CLS count in WAT is correlated with worse clinical outcomes in patients with obesity [50, 78]. Similarly, the CLS count in breast and periprostatic WAT has been linked to poor clinical outcomes in patients with breast or prostate cancer, respectively [79, 80]. Recently, three-dimensional (3D) imaging has been used to accurately assess CLS sizes and counts, and to classify CLSs by their shape and by the number and type of macrophages surrounding damaged adipocytes [81]; this will allow to highlight (potential) correlation between CLS features in the SCAT of SARS-CoV-2-infected individuals and clinical conditions and/or progression to COVID-19 severity in at-risk populations, such as older adults.

In addition to high numbers of conventional CLSs, we also observed abnormally large CLSs in the SCAT of aged hamsters (relative to younger counterparts) at 7 dpi and, especially, at 22 dpi. These observations indicate an inappropriate restorative/repair response to the adipocyte death caused by SARS-CoV-2 infection in the SCAT of aged animals. These surprisingly large CLSs are reminiscent of (i) the cyst-like structures observed in the SCAT of individuals with both obesity and diabetes [82], and (ii) the oil (lipid) cysts occurring in the necrotic fatty breast tissue [83]. Adipocytes contain a large central lipid droplet; the clearance of dead adipocytes by macrophages requires efficient scavenging of the lipids that spill out of dead or damaged cells. Aging reduces the ability of macrophages (including WAT macrophages) to clear dead cells (a process named efferocytosis) [84–86]. We hypothesize that the large, oil-cyst-like structures seen in the SCAT of SARS-CoV-2-infected, aged hamsters up to 22 dpi result from the inefficient scavenging and elimination of dead adipocytes by surrounding macrophages. Interestingly, it was recently reported

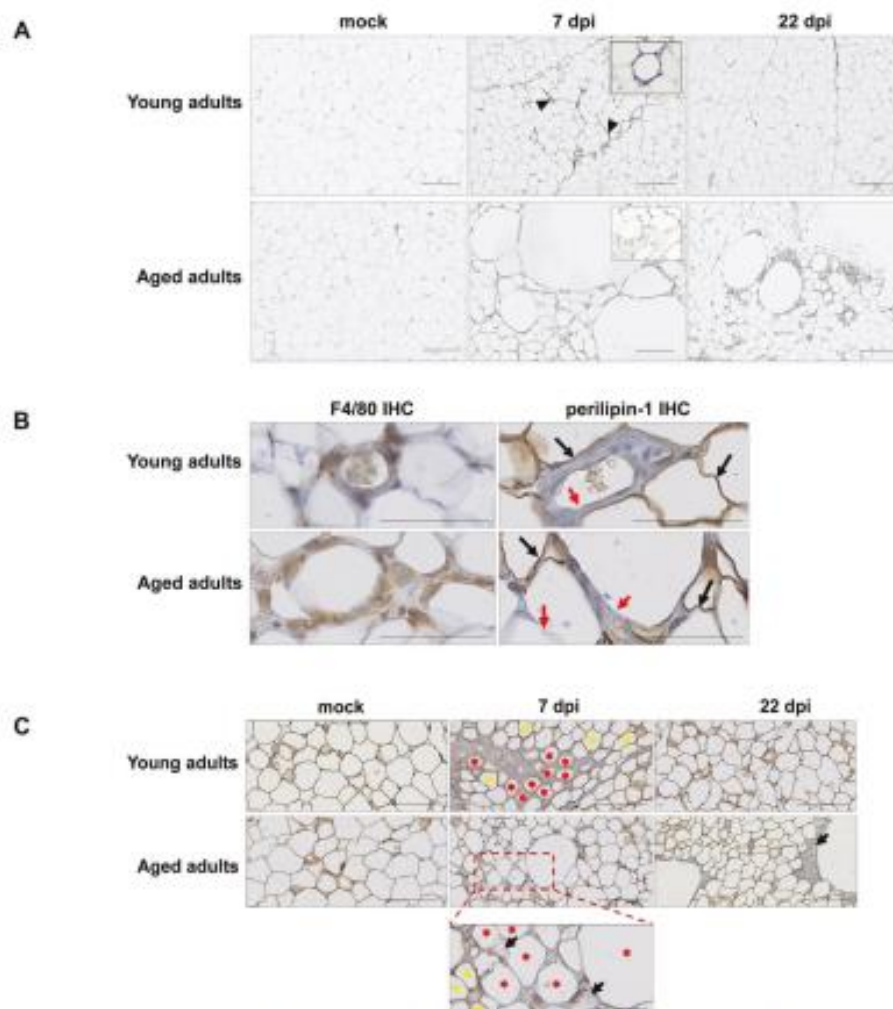


Fig. 4 SARS-CoV-2 infection induces adipocyte death in the SCAT, and dead adipocytes are not cleared in aged golden hamsters. **A** Representative microscopy images of the (inguinal) SCAT of young adult and aged hamsters at 0 (mock), 7, and 22 dpi (H&E staining). At 7 dpi, one can note the presence of CLSs in the SCAT of young-adult animals, and the presence of fibrosis in the SCAT of the aged animals (inserts: higher magnification). **B** Representative immunohistochemical (IHC) staining for F4/80 (left panels) highlighted the presence of macrophages (in brown) clustered around adipocytes. Representative IHC staining for lipid-droplet-specific perilipin-1 (right panels) highlighted live (stained) adipocytes (in brown, black arrows) and damaged/dead (non-stained, red arrows) adipocytes in the SCAT of young adults and aged adults at 7 dpi. **C** Representative images of dead adipocytes in the SCAT of young adult and aged hamsters at 0 (mock), 7, and 22 dpi. IHC staining for perilipin-1 shows live (stained) adipocytes. A higher magnification image is shown for aged adult animals at 7 dpi. Live adipocytes are indicated by yellow stars, and damaged/dead adipocytes are indicated by red stars. Lipid spillovers are indicated by black arrows. **A–C** scale bars = 100 μ m. **B, C** Slides were counterstained with Mayer's hematoxylin.

that lung macrophages from severe COVID-19 patients have compromised efferocytic capacity [87]. Moreover, aging is known to be associated with a reduction in both the number of adipocyte precursors and the latter's ability to differentiate into mature, lipid-laden adipocytes [88, 89]. Thus, the accumulation of tissue damage in the SCAT of aged hamsters may result from both aged-related inefficient efferocytotic function of tissue's macrophages and age-related defective adipocyte turnover and de novo adipogenesis for the replacement of dead adipocytes.

Furthermore, we found that the SARS-CoV-2-infection-induced profound WAT remodeling was associated with systemic alterations; infection led to marked changes in plasma lipid profiles in the two age groups. Importantly, differential plasma lipid signature discerned between young-adult and aged hamsters; more changes were evidenced in the elderly, some of which being only observed in this age group. Whether the unique

plasma lipid signature of SARS-CoV-2-infected aged hamsters align with infection-induced WAT changes and with disease severity remains to be demonstrated. However, alterations of the plasma lipid profile are frequently observed in patients with COVID-19, and accumulating evidence suggests that systemic lipid metabolism may predict disease progression in patients with severe COVID-19 [70, 71, 90–93].

In conclusion, we described profound WAT remodeling upon SARS-CoV-2 infection that lasted longer in aged golden hamsters than in young-adult golden hamsters (Fig. 7). Some manifestations of WAT remodeling in response to SARS-CoV-2 infection occurred in both SCAT and VAT, i.e., the decreased adipocyte size resulting from infection-induced alteration of tissue's lipid metabolism. Other manifestations of WAT remodeling in response to SARS-CoV-2 infection were selectively present in SCAT, i.e., the presence of dead adipocytes surrounded by a ring of macrophages. Importantly,

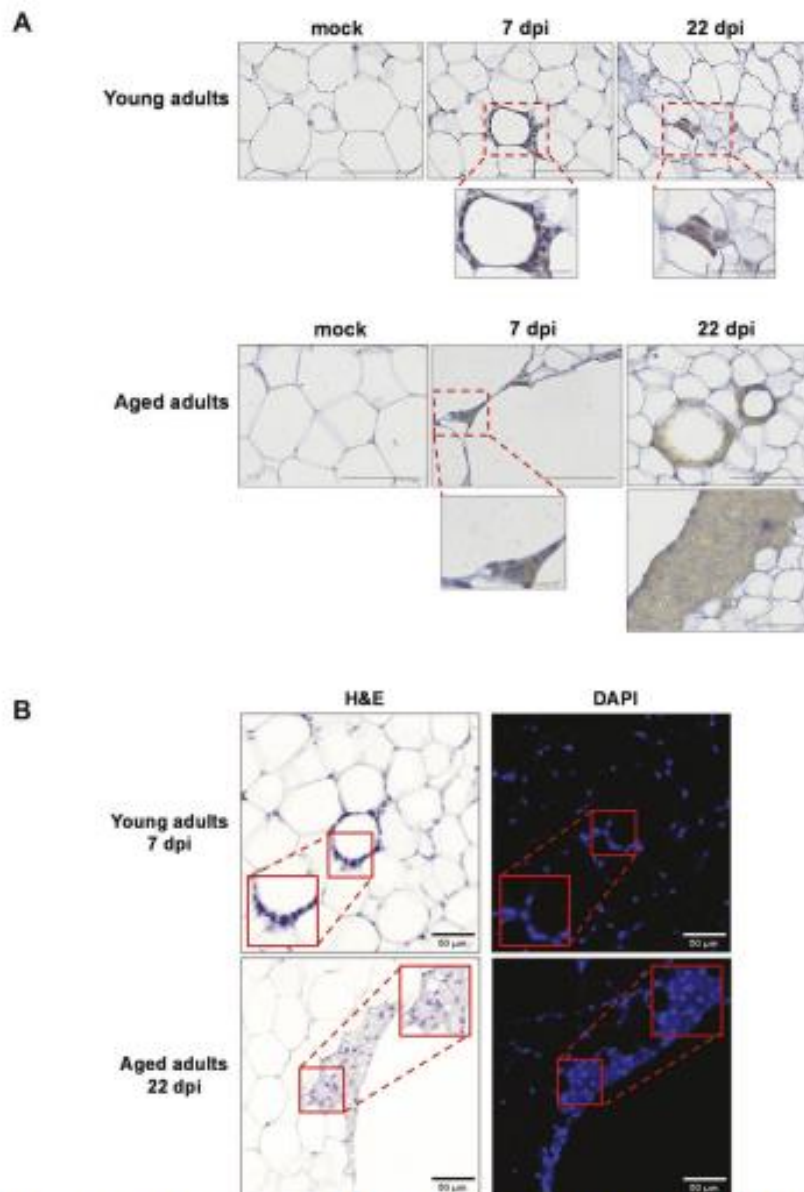


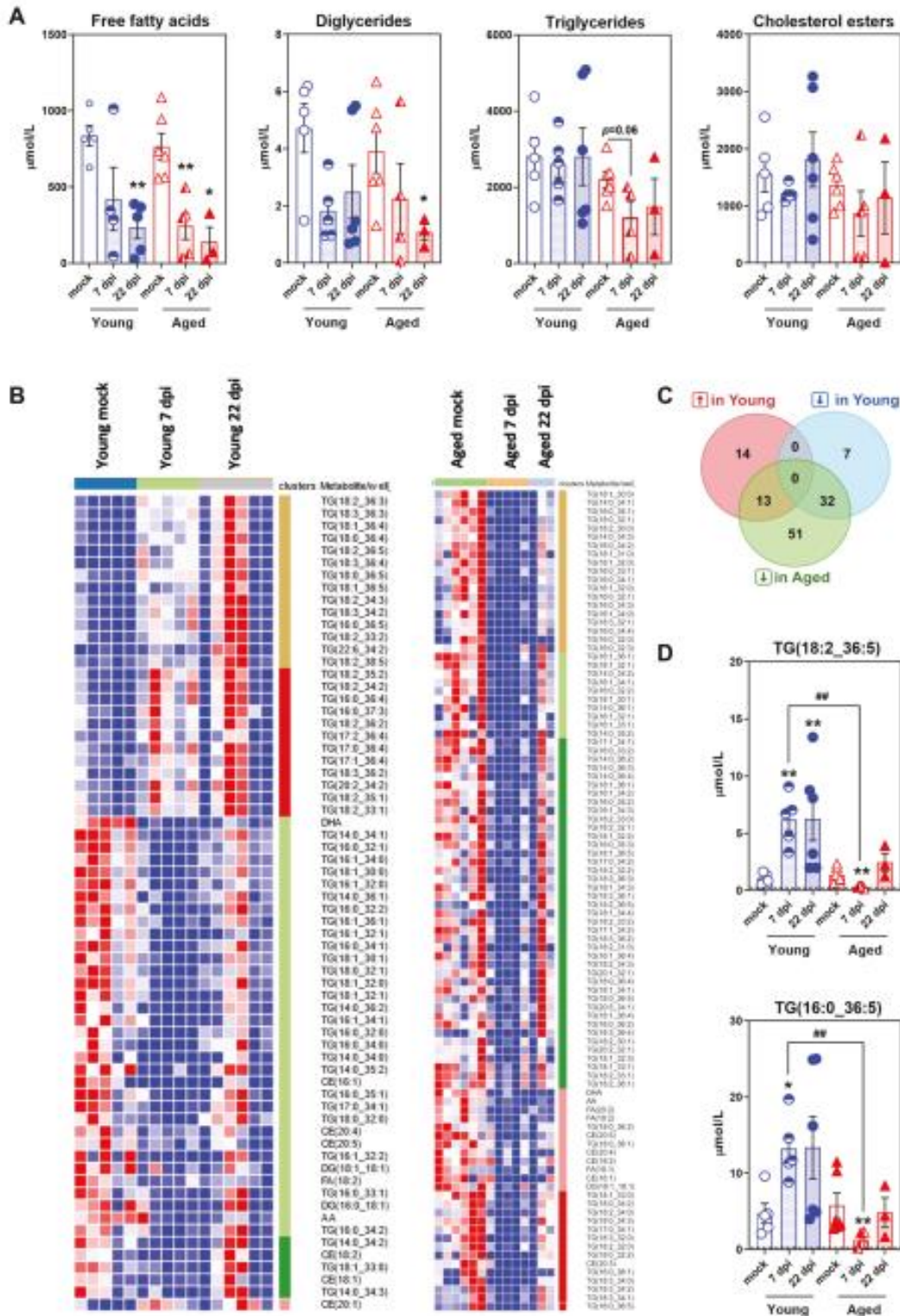
Fig. 5 In the SCAT of golden hamsters, the macrophages around dead adipocytes are infected with SARS-CoV-2 and formed syncytia. **A** Representative IHC staining for SARS-CoV-2 spike protein (brown precipitate) in the (inguinal) SCAT of young-adult and aged hamsters at 0 (mock), 7 and 22 dpi (scale bars = 100 μ m). Higher magnification images of CLSs are shown (scale bars = 50 μ m). Slides were counterstained with Mayer's hematoxylin. **B** The same CLSs found in the (inguinal) SCAT of young-adult and aged hamsters at, respectively, 7 and 22 dpi, were H&E-stained (left panels) or DAPI-stained (right panels) (scale bars = 50 μ m). In left panels, the blue fluorescence indicates DAPI staining for cell nuclei, and higher magnifications are shown that revealed the presence of multinucleated cells.

aging increased SCAT's susceptibility to SARS-CoV-2-infection-induced adipocyte death and was associated with an inefficient resolution of infection-induced tissue damage—possibly as a result of the compromised capacity of tissue's macrophages to clear dead adipocytes. Finally, we showed that SARS-CoV-2-infection-induced WAT remodeling was associated with age-related changes in plasma lipid profiles. Thus, our findings may provide mechanistic insights for the accumulation of tissue (including WAT) damage associated with severe COVID-19, and may open up new perspectives regarding the involvement of WAT in SARS-CoV-2 infections in at-risk populations, such as older individuals.

MATERIALS AND METHODS

Biosafety and ethics

All work using live SARS-CoV-2 virus was performed within the biosafety level 3 laboratory (BSL3) of the Institut Pasteur de Lille, and complied with current national and institutional regulations and ethical guidelines (Institut Pasteur de Lille/B59-350009). All experimental protocols were approved by the institutional regional ethical committee "Comité d'Ethique en Experimentation Animale" (CEEA) 75. The study was authorized by the "Education, Research and Innovation Ministry" under registration number APAFIS#25041-2,020,040,917,227,851 v3. Animals were group-housed in HEPA-filtered cage systems enriched with nesting materials.



Animals, virus, and infection

Male golden (Syrian) hamsters (*Mesocricetus auratus*), 2-months-of-age (the "young adults" group) and 22-months-of-age (the "aged adults" group), were purchased from Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, France). Hamsters were fed a standard rodent chow (SAFE® A04, Augy, France) and were

given water ad libitum. The hCoV-19_IPL_France strain of SARS-CoV-2 (NCBI MWS75140) was isolated on TMPRSS2 expressing Vero-B1 cells and passaged 4 times on these cells before usage. For infection, hamsters were anesthetized by intraperitoneal injection of ketamine (100 mg/kg) (Boehringer-Ingelheim, Lyon, France), atropine (0.75 mg/kg) (Agettant,

Fig. 6 SARS-CoV-2 infection differently disturbs plasma lipid metabolism in young-adult and aged golden hamsters. Plasma levels of free fatty acids (FFAs), diglycerides (DGs), cholesterol esters (CEs) and triglycerides (TGs) were quantified by ultrahigh-pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) in young-adult and aged hamsters at 0 (mock), 7 and 22 dpi. **A** Plasma levels of FFAs ($n = 5$ molecules), DGs ($n = 4$ molecules), TGs ($n = 154$ molecules) and CEs ($n = 16$ molecules) at days 0 (mock), 7 and 22 post-SARS-CoV-2 infection. Data are expressed as mean \pm SEM μ mol/L, and individual replicates are shown. **B** Heatmaps of significantly changed lipid species (fold change >1.5 , $P < 0.05$) at 7 dpi in young-adult hamsters and aged hamsters (Young adults: $n = 66$ lipid species (27 increased, 39 decreased), and aged adults: $n = 96$ lipid species (all decreased)). Differential intensities in red and blue colors denote increased or reduced levels, respectively (less concentrated: dark blue, most concentrated: dark red). **C** Venn diagrams (<https://bioinformatics.psb.ugent.be/>) showing the number of distinct or overlapping lipid species that are increased (↑) or decreased (↓) upon SARS-CoV-2 infection (7 dpi) in young-adult and aged hamsters. **D** Plasma levels of TG(18:2_36:5) and TG(16:0_36:5) in young-adult and aged hamsters at days 0 (mock), 7 and 22 post-SARS-CoV-2 infection. Data are expressed as mean \pm SEM mmol/L, and individual replicates are shown. Dotted lines indicate the limit of detection (LOD) of the assay for each lipid species. **A–D** $n = 5$ young adults mock, $n = 6$ aged adults mock, $n = 5$ young adults 7 dpi, $n = 5$ aged adults 7 dpi, $n = 6$ young adults 22 dpi, and $n = 3$ aged adults 22 dpi. Young = young-adult hamsters, Aged = aged adult hamsters. **A, D** Groups were compared in a two-sided Mann–Whitney test; # indicates the P values for the comparison of young adults and aged adults (the effect of age: ** $P < 0.01$) and * indicates the P values for the comparison of mock-treated and SARS-CoV-2-infected groups (the effect of infection: * $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$). For intergroup differences, the threshold for statistical significance was set to $P < 0.05$.

Table 3. Shared and specific plasma lipids that are modulated by SARS-CoV-2-infection in young-adult and aged golden hamsters.

	#	Lipids
↑ Young adults ↓ Aged adults	13	TG(18 :3_36 :2), TG(18 :1_36 :4), TG(18 :2_33 :2), TG(18 :0_36 :4) TG(18 :1_36 :5), TG(18 :2_36 :5), TG(16 :0_36 :5), TG(18 :3_36 :3) TG(18 :2_34 :3), TG(18 :3_34 :2), TG(18 :2_33 :1), TG(18 :3_36 :4) TG(18 :0_36 :5)
↓ Young adults ↓ Aged adults	32	TG(16 :0_33 :1), TG(16 :0_34 :2), TG(16 :1_34 :1), TG(14 :0_34 :3) TG(17 :0_34 :1), TG(16 :1_36 :1), TG(16 :0_32 :2), AA, CE(18 :2) DG(18 :1_18 :1), CE(20 :5), CE(16 :1), TG(18 :1_32 :0), FA(18 :2) TG(16 :0_34 :1), TG(18 :0_32 :1), TG(14 :0_35 :2), TG(18 :1_32 :1) TG(18 :1_30 :0), TG(18 :1_30 :1), TG(14 :0_34 :1), TG(14 :0_34 :2) TG(18 :1_33 :0), TG(16 :1_34 :0), CE(20 :4), TG(14 :0_36 :1), DHA TG(16 :1_32 :1), TG(16 :1_32 :0), TG(16 :0_32 :0), TG(16 :0_35 :1) TG(16 :0_32 :1)
↑ Young adults	14	TG(17 :2_36 :4), TG(17 :1_36 :4), TG(18 :2_36 :2), TG(20 :2_34 :2) TG(18 :2_36 :3), TG(16 :0_36 :4), TG(18 :2_35 :1), CE(20 :1) TG(18 :2_34 :2), TG(22 :6_34 :2), TG(18 :2_35 :2), TG(18 :2_38 :5) TG(17 :0_36 :4), TG(16 :0_37 :3)
↓ Young adults	7	CE(18 :1), DG(14 :0_36 :2), TG(18 :0_32 :0), TG(14 :0_34 :0) TG(16 :0_34 :0), DG(16 :0_18 :1), TG(16 :1_32 :2)
↓ Aged adults	51	TG(20 :5_34 :1), TG(18 :1_34 :3), TG(18 :3_34 :0), TG(18 :3_32 :0) TG(16 :0_35 :2), TG(18 :2_36 :1), TG(16 :1_34 :3), TG(18 :2_31 :0) TG(18 :1_32 :2), TG(14 :0_36 :2), TG(18 :1_33 :1), TG(16 :0_35 :3) TG(17 :0_34 :2), TG(18 :0_34 :2), TG(18 :2_30 :0), TG(18 :1_36 :1) TG(18 :1_34 :1), TG(16 :1_34 :2), TG(14 :0_36 :3), TG(18 :0_36 :2) FA(20 :2), TG(20 :1_32 :1), TG(18 :0_34 :3), TG(18 :3_36 :1) TG(14 :0_36 :4), TG(16 :0_32 :3), CE(20 :3), TG(16 :0_34 :4) TG(18 :1_31 :0), TG(18 :0_32 :2), TG(16 :1_33 :1), TG(16 :1_36 :4) TG(16 :0_34 :3), TG(17 :1_34 :1), FA(18 :1), TG(20 :2_32 :1) TG(18 :2_30 :1), TG(18 :3_32 :1), TG(18 :2_32 :2), TG(18 :2_33 :0) TG(17 :1_34 :2), TG(18 :1_34 :4), TG(16 :0_33 :2), TG(18 :2_32 :1) TG(18 :1_32 :3), TG(18 :2_32 :0), TG(18 :0_36 :1), TG(18 :2_34 :0) TG(18 :3_34 :1), TG(16 :0_38 :1), TG(16 :0_36 :2)

At 7 dpi, lipids significantly increased upon infection in young-adult but decreased in aged hamsters ($n = 13$), lipids significantly decreased upon infection in both age groups ($n = 32$), lipids significantly increased upon infection in young-adult hamsters only ($n = 14$), lipids significantly decreased upon infection in young-adult hamsters only ($n = 7$), and lipids significantly decreased upon infection in aged hamsters only ($n = 51$). Fold change >0.5 , $P < 0.05$.

Lyon, France) and valium (2.5 mg/kg) (Roche, Boulogne-Billancourt, France), and intranasally infected with 100 μ l of DMEM containing (or not, for mock-treated control animals) 2×10^4 TCID₅₀ (50% Tissue Culture Infectious Dose) of SARS-CoV-2.

Antibodies

For the detection and localization of SARS-CoV-2, rabbit anti-SARS-CoV-2-spike glycoprotein primary antibody (ab272504, Abcam, Cambridge, UK) and HRP-conjugated goat anti-rabbit secondary antibody (Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA) were used. For the detection and localization of macrophages, rabbit polyclonal anti-F4/80 (ab100790, Vector Laboratories) and HRP-conjugated goat anti-rabbit secondary antibody (Vector Laboratories) were used. For the detection of lipid droplets, rabbit polyclonal anti-perilipin-1 primary antibody (ab3526, Abcam) and HRP-conjugated goat anti-rabbit secondary antibody (Vector Laboratories) were used.

Sample collection

During the experimental period, body weights were recorded daily from day 0 to day 22 post infection (dpi). For tissue collection, animals were euthanized by intraperitoneal injection of phenytoin/pentobarbital sodium (EUTHASOL® VET, DECHRA Veterinary Products, Montigny-le Bretonneux, France) (140 mg/kg). Lungs and adipose tissues (subcutaneous (inguinal) SCAT, and visceral (epididymal) VAT) were collected from non-infected (mock) hamsters and from SARS-CoV-2-infected hamsters at 7 and 22 dpi. Half of the SCAT and VAT was fixed in 4% paraformaldehyde for 7 days, transferred to 70% ethanol and embedded in paraffin for histology,

histomorphometry and immunohistochemistry. The remaining halves SCAT and VAT were stored at -80°C for further gene expression analyses. Half-lung was used for viral load quantification, and the other half was used for gene expression analyses. Blood samples were collected from mock-infected and SARS-CoV-2-infected hamsters for plasma metabolomic analysis.

The experimental procedure is presented in Supplementary Fig. 1.

RNA isolation and real-time quantitative PCR

Tissues (lungs, SCAT, and VAT) were homogenized in 1 ml of RA1 buffer (NucleoSpin RNA kit, Macherey-Nagel, Düren, Germany) and 20 mM of Tris(2-carboxyethyl) phosphine hydrochloride (TCEP). Total RNAs in tissue homogenates were extracted using the NucleoSpin RNA kit (Macherey-Nagel).

For quantification of SARS-CoV-2 RNA copy numbers, one-step qPCR assay was performed using 5 μ l of RNA and Takyon One-Step Low Rox RT probe Master Mix (Eurogentec, Angers, France) with specific primers and probe targeting the E gene that encodes the viral envelope (E) protein (probe sequence: FAM-ACACTAGCCATC-CTTACTGCGCTTCG-MGB), following manufacturer’s instructions. A synthetic gene containing the SARS-CoV-2 E gene (position 26269-26381) (Genewiz, Paris, France) was used to construct the standard curve.

For quantification of the expression levels of the other genes, cDNA was generated using the High-Capacity cDNA Archive Kit (ThermoFisher Scientific, Illkirch-Graffenstaden, France). Quantitative real-time PCR (qPCR) was then performed in triplicates using the Power SYBR® Green PCR Master Mix (ThermoFisher Scientific) and QuantStudio™ 12 K Flex Real-Time PCR Instrument (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

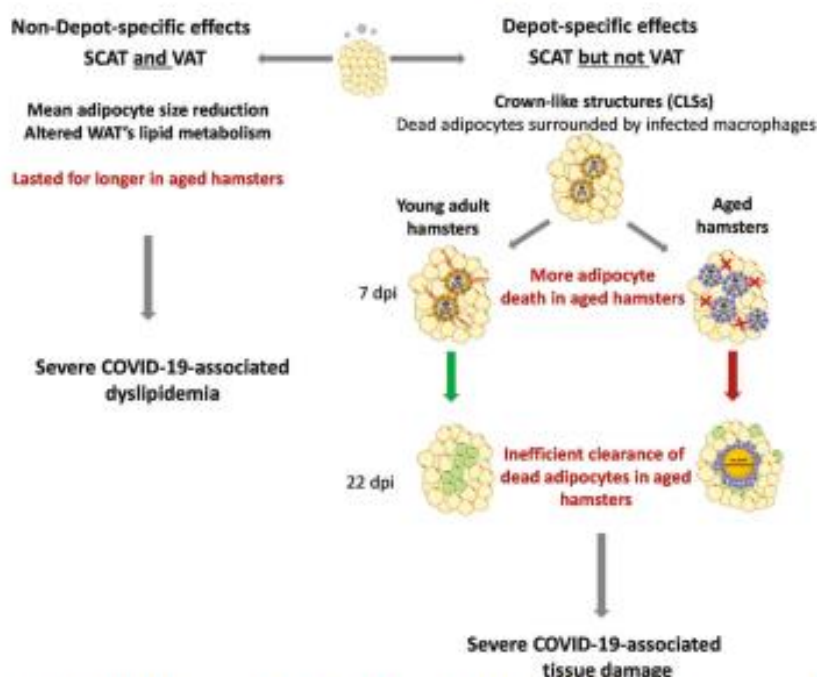


Fig. 7 Age-related differences in WAT's response to SARS-CoV-2 infection in golden hamsters. Schematic diagram showing the non-depot-specific (left) and the depot-specific (right) effects of a SARS-CoV-2 infection on WAT in young-adult vs. aged golden hamsters. The viral infection perturbed lipid metabolism in both the (inguinal) SCAT and the (epididymal) VAT but induced CLS formation—indicative of infection-induced adipocyte death—in SCAT only. Importantly, massive adipose death was evident in the SCAT of aged hamsters. The repair phase post infection-induced injury was effective in young adults but not in aged animals. We hypothesize that the accumulation of tissue damage in the SCAT of aged animals results from both the defective clearance of dead adipocytes by surrounding macrophages having age-related compromised efferocytic capacity, and/or the absence of replacement of dead adipocytes by newly formed adipocytes due to age-related impaired adipogenesis. CLSs crown-like structures. Preadipocytes are shown in red, and newly formed adipocytes are shown in green. Both non-depot-specific and depot-specific WAT remodeling upon SARS-CoV-2 infection might participate to COVID-19 severity in aged individuals. Created with BioRender.com.

Specific primers were designed using the Primer Express™ v3 software (ThermoFisher Scientific), and ordered from Eurofins Genomics (Ebersberg, Germany). Forward and reverse primer sequences are listed in Supplementary Table S1. Relative expression levels were normalized to the levels of *Actg1* (coding for gamma actin) (lungs) or *Gusb* (coding for glucuronidase beta) (WAT). The $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method was used to calculate relative expression changes.

Adipose tissue histology and histomorphometry

Paraformaldehyde-fixed paraffin-embedded SCAT and VAT were sectioned (5 μm-thick), de-paraffinized, rehydrated, and stained with hematoxylin and eosin (H&E) for histological examination. For measurement of adipocyte size by histomorphometry, at least four fields per H&E-stained slide were visualized and images were digitally captured using a digital camera (AxioCam HRc, Zeiss, Göttingen, Germany) connected to an optical microscope (Axioplan 2 Imaging, Zeiss) at ×10 magnification. Adipocyte areas (in μm²) were averaged to obtain mean cross-sectional area, using an in-house macro specifically developed for automated image analysis of WAT on the Fiji-ImageJ software (NIH freeware), and were binned by area to calculate the distribution of cell sizes within the sections (3 animals per group, an average of 1035 adipocytes per tissue sample were measured with a range of 649–1500 cells per tissue sample). Adipocytes with a disrupted membrane border were neither traced for analysis nor were those with incomplete borders at the image frame.

Immunohistochemistry

Paraffin-embedded SCAT and VAT were sectioned (7-μm-thick), dewaxed, and rehydrated through toluene and graded alcohol, respectively, before epitope unmasking by boiling for 5 min in sodium citrate solution (pH 6.0). A 1% solution of H₂O₂ in DPBS was used for 20 min to block endogenous peroxidase activity. Slides were then blocked for 3 h at room temperature in blocking solution (PBS containing 5% normal goat serum and 5% BSA)

prior to blocking endogenous biotin- or avidin-binding proteins, using the Avidin/Biotin Blocking kit (Vector Laboratories) as recommended by the manufacturer. Samples were then washed three times in PBS and exposed overnight at 4 °C to primary antibodies diluted in 2% blocking solution (spike (1:5000), F4/80 (1:50), perilipin-1 (1:500)), followed by incubation with HRP-conjugated goat anti-rabbit secondary antibody, rinsed, and incubated with VECTASTAIN®Elite ABC-HRP kit (Vector laboratories) following manufacturer's instructions. Slides were washed three times in PBS and the 3,3'-diaminobenzidine (DAB) chromogen DAB Peroxidase (HRP) Substrate Kit (Vector Laboratories) was added on each slide. Subsequently, sections were counterstained in Mayer's hematoxylin (Merck, Darmstadt, Germany), and glass coverslips mounted using Dako mounting medium. To visualize syncytia in SCAT samples, fluorescent labeling of nuclei was performed. Sections were stained with 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA) for 10 min and coverslips were then mounted on slides using a fluorescence mounting medium (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). Mounted slides were stored in the dark and at 4 °C until image acquisition. All images were acquired using the Axio Scan.Z1 slide scanner and ZEN (Blue edition) 2012 software (Carl Zeiss, Oberkochen, Germany).

Plasma lipid profiling by targeted UPLC-MS/MS assay, and data analysis

To compare the lipid signatures in SARS-CoV-2-infected young-adult and aged hamsters, ultrahigh-pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) was used. Ethylenediaminetetraacetic (EDTA) plasma samples were processed using the MxP® Quant 500 kit (BIOCRATES Life Sciences AG, Innsbruck, Austria) according to the manufacturer's instructions. Briefly, 10 μL of each EDTA plasma sample (n = 5 young adults mock, n = 6 aged adults mock, n = 5 young adults 7 dpi, n = 5 aged adults 7 dpi, n = 6 young adults 22 dpi, and n = 3 aged adults 22 dpi) was loaded onto a filter containing internal standards for normalization. Filters were dried under a stream of nitrogen and incubated with derivatization

reagent phenyl-isothiocyanate 5%. Dried analytes were subsequently extracted with 5 mmol/L ammonium acetate in methanol and analyzed by UPLC-MS/MS. The targeted analysis allowed for the identification and quantification of 630 metabolites (including nine different lipid classes) (<https://biocrates.com/mxp-quant-500-kit/>) detected by MS/MS after UPLC separation and flow injection analysis (FIA) (SCIEX 5500 Triple Quad System, SCIEX, Framingham, MA, USA). Data were recorded using the Analyst software (SCIEX) and transferred to the MetIDQ™ software (BIOCRATES) which was used for further data processing i.e., technical validation, quantification, and data export. For each metabolite, peaks were quantified using area-under-the-curves. The analytical method has been fully validated by the kit's manufacturer according to FDA and EMA guidelines.

For DGs, both fatty acid identities were obtained, while for TGs only one of the 3 fatty acids was definitively identified. Consequently, TGs are annotated as TG (R1-R2 + R3) where R1 is the first fatty acid and R2 + R3 is the sum of chain lengths and desaturations for fatty acids 2 and 3.

Data corresponding to four classes of lipids i.e., free fatty acids, diglycerides, cholesterol esters, and triglycerides were specifically analyzed ($n = 320$ molecules, raw data available upon request). Only lipids that were above limit of detection (LOD) and limit of quantification (LOQ) in at least three replicates in the young-adult-mock group were kept for further analyses ($n = 179$ molecules). Differential lipids with age and/or infection status were obtained using a false discovery rate (FDR) < 0.05.

Statistical comparisons were calculated using the limma package implemented in Phantasus (Zenkova et al. [94]; <https://genome.ifmo.ru/phantasus>). Heatmaps and k-means clustering were performed in Phantasus after filtering for differentially present lipids. Statistical significance was established once average lipid concentrations were fold change >1.5 and $P < 0.05$ in group comparisons.

Statistical analyses

Values are presented as individual replicates and means ± SEM, unless otherwise stated. Statistical analyses were performed using GraphPad Prism v9 software. A Mann-Whitney U test was used to compare two groups unless otherwise stated. Comparisons of more than two groups were analyzed with the One-way ANOVA Kruskal–Wallis nonparametric test, followed by the Dunn's posttest. The symbols * and # represent, respectively, the significant differences between mock-treated and SARS-CoV-2-infected groups (infection effect), and between young-adult and aged adult groups (age effect). $P < 0.05$ was considered statistically significant.

DATA AVAILABILITY

All datasets generated and analyzed during this study are included in this published article and its Supplementary Information files. Additional data are available from the corresponding author upon reasonable request.

REFERENCES

1. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *J Am Med Assoc.* 2020;324:782–93.
2. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and multiorgan response. *Curr Probl Cardiol.* 2020;45:100618.
3. Robba C, Battaglini D, Pelosi P, Rocco PRM. Multiple organ dysfunction in SARS-CoV-2: MODS-CoV-2. *Expert Rev Respir Med.* 2020;14:865–8.
4. Sia SF, Yan LM, Chin AWH, Fung K, Choy KT, Wong AYL, et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature.* 2020;583:834–8.
5. Chan JFW, Zhang AJ, Yuan S, Poon WKM, Chan CCS, Lee ACY, et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin Infect Dis Publ Infect Dis Soc Am [Internet].* 2020;71:2428–46.
6. Takayama K. In vitro and animal models for SARS-CoV-2 research. *Trends Pharm Sci.* 2020;41:513–7.
7. Imai M, Iwatsuki-Horimoto K, Hatta M, Loeber S, Halfmann PJ, Nakajima N, et al. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117:16587–95.
8. Le Bras A. Syrian hamsters as a small animal model for COVID-19 research. *Lab Anim.* 2020;49:223–223.
9. Shou S, Liu M, Yang Y, Kang N, Song Y, Tan D, et al. Animal models for COVID-19: hamsters, mouse, ferret, mink, tree shrew, and non-human primates. *Front Microbiol.* 2021;12:626553.

10. Sencio V, Machelart A, Robil C, Benech N, Hoffmann E, Galbert C, et al. Alteration of the gut microbiota following SARS-CoV-2 infection correlates with disease severity in hamsters. *Gut Microbes.* 2022;14:2018900.
11. Gao F, Zheng KI, Wang XB, Sun QF, Pan KH, Wang TY, et al. Obesity is a risk factor for greater COVID-19 severity. *Diabetes Care.* 2020;43:e72–4.
12. Drucker DJ. Diabetes, obesity, metabolism, and SARS-CoV-2 infection: the end of the beginning. *Cell Metab.* 2021;33:479–98.
13. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra JIR, Franssen GHL, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open.* 2021;11:e044640.
14. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev.* 2021;65:101205.
15. Port JR, Adney DR, Schwarz B, Schulz JE, Sturdevant DE, Smith BJ, et al. Western diet increases COVID-19 disease severity in the Syrian hamster. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.06.17.448814>.
16. Ostermieder N, Bertzbach LD, Dieter K, Abdelgawad A, Vladimirova D, Kunec D, et al. Age-dependent progression of SARS-CoV-2 infection in Syrian hamsters. *Viruses* 2020;12:779.
17. Selvaraj P, Lien CZ, Liu S, Stauff CB, Nunez IA, Hernandez M, et al. SARS-CoV-2 infection induces protective immunity and limits transmission in Syrian hamsters. *Life Sci Alliance.* 2021;4:e202000886.
18. Tam BT, Morais JA, Santosa S. Obesity and ageing: two sides of the same coin. *Obes Rev.* 2020;21:e12991.
19. Xu W, Larbi A. Gearing up for the future: mitigating dysregulated inflammation in aging and facets of obesity. *Immunometabolism.* 2020;3; https://ij.hapres.com/htmls/IJ_1331_Detail.html
20. Reyes-Farías M, Fos-Domenech J, Serra D, Herrero L, Sánchez-Infantes D. White adipose tissue dysfunction in obesity and aging. *Biochem Pharm.* 2021;192:114723.
21. Martínez-Colón GJ, Ratnasiri K, Chen H, Jiang S, Zanzley E, Rustagi A, et al. SARS-CoV-2 infects human adipose tissue and elicits an inflammatory response consistent with severe COVID-19. *Sci Transl Med.* 2022;14:eabm9151. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abm9151>.
22. Yu L, Zhang X, Ye S, Lian H, Wang H, Ye J. Obesity and COVID-19: mechanistic insights from adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107:1799–811.
23. Vegiopoulos A, Rohm M, Herzig S. Adipose tissue: between the extremes. *EMBO J.* 2017;36:1999–2017.
24. Lenz M, Arts ICW, Peeters RLM, de Kok TM, Ertaylan G. Adipose tissue in health and disease through the lens of its building blocks. *Sci Rep.* 2020;10:10433.
25. Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell.* 2007;131:242–56.
26. Zwick RK, Guerrero-Juarez CF, Horsley V, Plikus MV. Anatomical, physiological and functional diversity of adipose tissue. *Cell Metab.* 2018;27:68–83.
27. Tchikonja T, Thomou T, Zhu Y, Karagiannides I, Pothoulakis C, Jensen MD, et al. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. *Cell Metab.* 2013;17:644–56.
28. Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. *Cell.* 2014;156:20–44.
29. Shuster A, Pattas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol.* 2012;85:1–10.
30. Tran TT, Yamamoto Y, Gesta S, Kahn CR. Beneficial effects of subcutaneous fat transplantation on metabolism. *Cell Metab.* 2008;7:410–20.
31. Cartwright MJ, Tchikonja T, Kirkland JL. Aging in adipocytes: potential impact of inherent, depot-specific mechanisms. *Exp Gerontol.* 2007;42:463–71.
32. De Carvalho FG, Justice JN, de Freitas EC, Kershaw EE, Sparks LM. Adipose tissue quality in aging: how structural and functional aspects of adipose tissue impact skeletal muscle quality. *Nutrients.* 2019;11:2553.
33. Liu J, Li Y, Liu Q, Yao Q, Wang X, Zhang H, et al. SARS-CoV-2 cell tropism and multiorgan infection. *Cell Discov.* 2021;7:1–4.
34. Louis TJ, Qasem A, Abdelli LS, Naser SA. Extra-pulmonary complications in SARS-CoV-2 infection: a comprehensive multi organ-system review. *Microorganisms.* 2022;10:153.
35. Reiterer M, Rajan M, Gómez-Banoy N, Lau JD, Gomez-Escobar LG, Ma L, et al. Hyperglycemia in acute COVID-19 is characterized by insulin resistance and adipose tissue infectivity by SARS-CoV-2. *Cell Metab.* 2021;33:2174–e5.
36. Hirschbühl K, Dintner S, Beer M, Wylezich C, Schlegel J, Delbridge C, et al. Viral mapping in COVID-19 deceased in the Augsburg autopsy series of the first wave: a multiorgan and multimethodological approach. *PLoS ONE.* 2021;16:e0254872.
37. Zickler M, Stanelle-Bertram S, Ehret S, Heinrich F, Lange P, Schaumburg B, et al. Replication of SARS-CoV-2 in adipose tissue determines organ and systemic lipid metabolism in hamsters and humans. *Cell Metab.* 2022;34:1–2.
38. Olivo A, Marlin R, Lazure T, Maisonnasse P, Bossevoit L, Mouanga C, et al. Detection of SARS-CoV-2 in subcutaneous fat but not visceral fat, and the disruption of fat lymphocyte homeostasis in both fat tissues in the macaque. *Commun Biol.* 2022;5:1–10.

39. Saccon TD, Mousovich-Neto F, Ludwig RG, Carregari VC, dos Anjos Souza AB, dos Passos ASC, et al. SARS-CoV-2 infects adipose tissue in a fat depot- and viral lineage-dependent manner. *Nat Commun.* 2022;13:5722.

40. Fisman EZ, Tenenbaum A. Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:103.

41. Dias SSG, Soares VC, Ferreira AC, Sacramento CD, Fintelman-Rodrigues N, Temerozo JR, et al. Lipid droplets fuel SARS-CoV-2 replication and production of inflammatory mediators. *PLoS Pathog.* 2020;16:e1009127.

42. Collettori G, Graciotti L, Pesaresi M, Di Vincenzo A, Perugini J, Di Mercurio E, et al. Visceral fat inflammation and fat embolism are associated with lung's lipidic hyaline membranes in subjects with COVID-19. *Int J Obes.* 2022;46:1009–17.

43. Coutinho AE, Fedluc S, Campbell JE, Riddell MC. Metabolic effects of voluntary wheel running in young and old Syrian golden hamsters. *Physiol Behav.* 2006;87:360–7.

44. Matsuki T, Horai R, Sudo K, Iwakura Y. IL-1 plays an important role in lipid metabolism by regulating insulin levels under physiological conditions. *J Exp Med.* 2003;198:877–88.

45. Donato AJ, Henson GD, Hart CR, Layec G, Trinity JD, Bramwell RC, et al. The impact of ageing on adipose structure, function and vasculature in the B6DZF1 mouse: evidence of significant multisystem dysfunction. *J Physiol.* 2014;592:4083–96.

46. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;908:244–54.

47. Franceschi C, Garagnani P, Vitale G, Capri M, Salvioli S. Inflammaging and 'Garb-aging'. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28:199–212.

48. Mau T, Yung R. Adipose tissue inflammation in aging. *Exp Gerontol.* 2018;105:27–31.

49. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res.* 2005;46:2347–55.

50. Quail DF, Dannenberg AJ. The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15:139–54.

51. Greenberg AS, Egan JJ, Wek SA, Garty NB, Blanchette-Mackie EJ, Londos C. Perilipin, a major hormonally regulated adipocyte-specific phosphoprotein associated with the periphery of lipid storage droplets. *J Biol Chem.* 1991;266:11341–6.

52. Souza SC, de Vargas LM, Yamamoto MT, Lien P, Franciosa MD, Moss LG, et al. Overexpression of perilipin A and B blocks the ability of tumor necrosis factor α to increase lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem.* 1998;273:24665–9.

53. Londos C, Brasaele DL, Schultz CJ, Segrest JP, Kimmel AR. Perilipins, ADRP, and other proteins that associate with intracellular neutral lipid droplets in animal cells. *Semin Cell Dev Biol.* 1999;10:51–8.

54. Pajvani UB, Trujillo ME, Combs TP, Iyengar P, Jelicks L, Roth KA, et al. Fat apoptosis through targeted activation of caspase 8: a new mouse model of inducible and reversible lipotrophy. *Nat Med.* 2005;11:797–803.

55. Bussani R, Schneider E, Zentilin L, Collesi C, Ali H, Braga L, et al. Persistence of viral RNA, pneumocyte syncytia and thrombosis are hallmarks of advanced COVID-19 pathology. *eBioMedicine.* 2020;61:103104.

56. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A multibasic cleavage site in the spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells. *Mol Cell.* 2020;78:779–e5.

57. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8:420–2.

58. Buchrieser J, Dufloo J, Hubert M, Monel B, Planas D, Rajah MM, et al. Syncytia formation by SARS-CoV-2-infected cells. *EMBO J.* 2020;39:e106267.

59. Braga L, Ali H, Secco I, Chivacci E, Neves G, Goldhill D, et al. Drugs that inhibit TMEM16 proteins block SARS-CoV-2 spike-induced syncytia. *Nature.* 2021;594:88–93.

60. Olona A, Mukhopadhyay S, Hateley C, Martinez FO, Gordon S, Behmoaras J. Adipoclast: a multinucleated fat-eating macrophage. *BMC Biol.* 2021;19:246.

61. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16:341–2.

62. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity is a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. *Circulation.* 2020;142:4–6.

63. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054–62.

64. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boateng N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *Eur J Epidemiol.* 2020;35:1123–38.

65. Garg S. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:458–64.

66. Kruglikov IL, Scherer PE. The role of adipocytes and adipocyte-like cells in the severity of COVID-19 infections. *Obesity.* 2020;28:1187–90.

67. Kruglikov IL, Shah M, Scherer PE. Obesity and diabetes as comorbidities for COVID-19: underlying mechanisms and the role of viral-bacterial interactions. *eLife.* 2020;9:e61330.

68. Ryan PM, Caplice NM. Is adipose tissue a reservoir for viral spread, immune activation, and cytokine amplification in coronavirus disease 2019? *Obesity.* 2020;28:1191–4.

69. Basolo A, Poma AM, Bonuccelli D, Proietti A, Macerola E, Ugoletti C, et al. Adipose tissue in COVID-19: detection of SARS-CoV-2 in adipocytes and activation of the interferon-alpha response. *J Endocrinol Invest.* 2022;45:1021–9.

70. Casari I, Manfredi M, Metharom P, Falasca M. Dissecting lipid metabolism alterations in SARS-CoV-2. *Prog Lipid Res.* 2021;82:101092.

71. Thomas T, Stefanoni D, Reisz JA, Nemkov T, Bertolone L, Francis RO, et al. COVID-19 infection alters kynurenine and fatty acid metabolism, correlating with IL-6 levels and renal status. *JCI Insight.* 2020;5:e140327.

72. Maestre-Muñiz MM, Arias A, Mata-Vázquez E, Martín-Toledano M, López-Larramona G, Ruiz-Chicote AM, et al. Long-term outcomes of patients with coronavirus disease 2019 at one year after hospital discharge. *J Clin Med.* 2021;10:2945.

73. Murano I, Barbatelli G, Parisani V, Latini C, Muzzonigro G, Castellucci M, et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *J Lipid Res.* 2008;49:1562–8.

74. Zeng C, Evans JP, King T, Zheng YM, Oltz EM, Whelan SPJ, et al. SARS-CoV-2 spreads through cell-to-cell transmission. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2022;119:e2111400119.

75. Hoffmann M, Hofmann-Winkler H, Pöhlmann S. Priming Time: How Cellular Proteases Arm Coronavirus Spike Proteins. In: Böttcher-Friebertshäuser E, Garten W, Klenk H. (eds) *Activation of Viruses by Host Proteases.* Springer, Cham. 2018 https://doi.org/10.1007/978-3-319-75474-1_4.

76. Leroy H, Han M, Wootton M, Bracq L, Bouchet J, Xie M, et al. Virus-mediated cell-cell fusion. *Int J Mol Sci.* 2020;21:9644.

77. Zhang Z, Zheng Y, Niu Z, Zhang B, Wang C, Yao X, et al. SARS-CoV-2 spike protein dictates syncytium-mediated lymphocyte elimination. *Cell Death Differ.* 2021;28:2765–77.

78. Haka AS, Barbosa-Lorenzi VC, Lee HJ, Falcone DJ, Hudis CA, Dannenberg AJ, et al. Exocytosis of macrophage lysosomes leads to digestion of apoptotic adipocytes and foam cell formation. *J Lipid Res.* 2016;57:980–92.

79. Mullooly M, Yang HP, Falk RT, Nyante SJ, Cora R, Pfeiffer RM, et al. Relationship between crown-like structures and sex-steroid hormones in breast adipose tissue and serum among postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res BCR.* 2017;19:8.

80. Guacalpa A, Iyengar NM, Zhou XK, Giri DD, Falcone DJ, Wang H, et al. Periprostatic adipose inflammation is associated with high-grade prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20:418–23.

81. Geng J, Zhang X, Prabhu S, Shahoei SH, Nelson ER, Swanson KS, et al. 3D microscopy and deep learning reveal the heterogeneity of crown-like structure microenvironments in intact adipose tissue. *Sci Adv.* 2021;7:eabe2480.

82. Camastra S, Vitali A, Anselmino M, Gastaldelli A, Bellini R, Berta R, et al. Muscle and adipose tissue morphology, insulin sensitivity and beta-cell function in diabetic and nondiabetic obese patients: effects of bariatric surgery. *Sci Rep.* 2017;7:9007.

83. Vasei N, Shishegar A, Ghalkhani F, Darvishi M. Fat necrosis in the breast: a systematic review of clinical. *Lipids Health Dis.* 2019;18:139.

84. Solana R, Tarazona R, Gayoso I, Lesur O, Dupuis G, Fulop T. Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans. *Semin Immunol.* 2012;24:331–41.

85. Linehan E, Fitzgerald DC. Ageing and the immune system: focus on macrophages. *Eur J Microbiol Immunol.* 2015;5:14–24.

86. Duong L, Radley H, Lee B, Dye D, Pixley F, Grounds M, et al. Macrophage function in the elderly and impact on injury repair and cancer. *Immun Ageing.* 2021;18:4.

87. Salina AC, dos-Santos D, Rodrigues TS, Fortes-Rocha M, Freitas-Filho EG, Alzamora-Terrel DL, et al. Efferocytosis of SARS-CoV-2-infected dying cells impairs macrophage anti-inflammatory functions and clearance of apoptotic cells. *eLife.* 2022;11:e74443.

88. Karagiannides I, Thomou T, Tchkonina T, Pirtskhalava T, Kyriacos KE, Cartwright A, et al. Increased CUG triplet repeat-binding protein-1 predisposes to impaired adipogenesis with aging. *J Biol Chem.* 2006;281:23025–33.

89. Kirkland JL, Dobson DE. Preadipocyte function and aging: links between age-related changes in cell dynamics and altered fat tissue function. *J Am Geriatr Soc.* 1997;45:959–67.

90. Shen B, Yi X, Sun Y, Bi X, Du J, Zhang C, et al. Proteomic and metabolomic characterization of COVID-19 patient sera. *Cell.* 2020;182:59–72.e15.

91. Ghini V, Meoni G, Pelagatti L, Celli T, Veneziani F, Petrucci F, et al. Profiling metabolites and lipoproteins in COMETA, an Italian cohort of COVID-19 patients. *PLoS Pathog.* 2022;18:e1010443.

92. Mahat RK, Rathore V, Singh N, Singh SK, Shah RK, et al. Lipid profile as an indicator of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;45:91–101.

93. Caterino M, Gelzo M, Sol S, Fedele R, Annunziata A, Calabrese C, et al. Dysregulation of lipid metabolism and pathological inflammation in patients with COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11:2941.
94. Zenkova D, Kamenev V, Sablina R, Artyomov M, Sergushichev A. Phantasus: visual and interactive gene expression analysis. 2018. <https://genome.fjmo.ru/phantasus>. <https://doi.org/10.18129/B9.bioc.phantasus>.

ACKNOWLEDGEMENTS

We acknowledge the National Reference Center for Respiratory Viruses (Institut Pasteur, Paris) for the gift of the SARS-CoV-2 isolate. We appreciate discussions from Des Kassem Makki and Corinne Grangette. We thank Nicolas Vandenabeele and Robin Prath for their technical assistance in the BSL3 laboratory, and Marie-Hélène Gevaert (Laboratoire d'Histologie, Faculté de Médecine, Lille, France) for her expert technical assistance in WAT histology. We thank Sophie Salomé-Desnoullez and Dr Elizabeth Werkmeister of the Bioluminescence Center Lille (BICeL, FLBS-UMS 2014-US 41, Lille, France) for access to systems and expert advises on microscopy. Dr Florent Sebbane is greatly acknowledged for the loan of the BSL3 isolator. The authors also thank the Lions Club from Marcq-en-Barœul (France) for the purchase of the BSL3 isolator.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

GB and JB performed the experiments, and analyzed and interpreted the data. CR contributed to RT-qPCR assays on tissue samples. VC and CR performed the infection of hamsters and the collection of samples. MD-C supervised the immunohistochemistry analyses. AH-G and AF performed the immunohistochemistry analyses. KS performed the RT-qPCR assay for SARS-CoV-2 quantification. GB, JB, DE, FT, MD-C and IW interpreted the data. IW conceived and supervised the study. FT, FP, MD-C, and IW provided funding. IW wrote the manuscript, with input from all authors. All authors have read and agreed to the submitted version of the manuscript.

FUNDING

This work was supported by the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the University of Lille and the Institut Pasteur de Lille. The work was also partially supported by l'Agence Nationale de la Recherche (ANR, COVID-HEART Project, #ANR-21-COVR-0001-01, IW/FP), and by the Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer (#COVID202001321, MD-C). GB and AH-G received a grant (PhD fellowship) from Lille

University. JB received a grant (PhD fellowship) from Lille University and from the Institut Pasteur de Lille. IW received salary support by CNRS. The funders had no role in study design, data collection and analyses, decision to publish, or preparation of the paper.

COMPETING INTERESTS

The authors declare no competing interests.

ADDITIONAL INFORMATION

Supplementary information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05574-w>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to Isabelle Wolowczuk.

Reprints and permission information is available at <http://www.nature.com/reprints>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2023

Résultats

Gene	Forward primer sequence	Reverse primer sequence
<i>E SARS-CoV-2</i>	ACAGGTACGTTAATAGTTAATAGCGT	ATATTGCAGCAGTACGCACACA
<i>Isg15</i>	CTGGTGCCCCTGACTAACTC	CTGTCATTCCGCACCAGGAT
<i>Mx1</i>	GGTCTGGAACACTTGGGGAG	GGTCTGGAACACTTGGGGAG
<i>Fasn</i>	TCAAGACTACACACCACGGC	CACTGCCGTCTTCAGTCCTT
<i>Acacb</i>	GGACAGCTGAAGGCCCGAGA	CCAGCATGTGGCCTGGTGTG
<i>Scd1</i>	ACGGGAGAAGCAGAAGACCGT	CCTGGTAGCTGGGGTTCGTGT
<i>Fads6</i>	GAAGGTGCCGTGCCTCAACC	AACGCTCGAGAGCGACCAGT
<i>Lipe</i>	GCATTGTGCCCTGCTCGGTT	CAGTGACGCAGAGGTTGCCG
<i>Pnpla2/3</i>	GCAGGGCTACAGAGACGGACT	TTTCCTGGGGGACAACCGGG
<i>Cpt1a</i>	CGAAAGTTGGACCGTGAGGA	ATCGTGGTAGAGCCAGACCT
<i>Acadvl</i>	GCAGGCGGGACGTAAGAGGA	CCGCCCCACACTCGGAGTTA
<i>Ifng</i>	TGTTGCTCTGCCTCACTCAGG	AAGACGAGGTCCCCTCCATTC
<i>Il1b</i>	GAAGTCAAAACCAAGGTGGAGTTT	TCTGCTTGAGAGGTGCTGATGT
<i>Actg1</i>	ACAGAGAGAAGATGACGCAGATAATG	GCCTGAATGGCCACGTACA
<i>GusB</i>	GTGCCAAGGACGCAGTGTTT	GGGCCTGCAGTGAGGTAGTTC

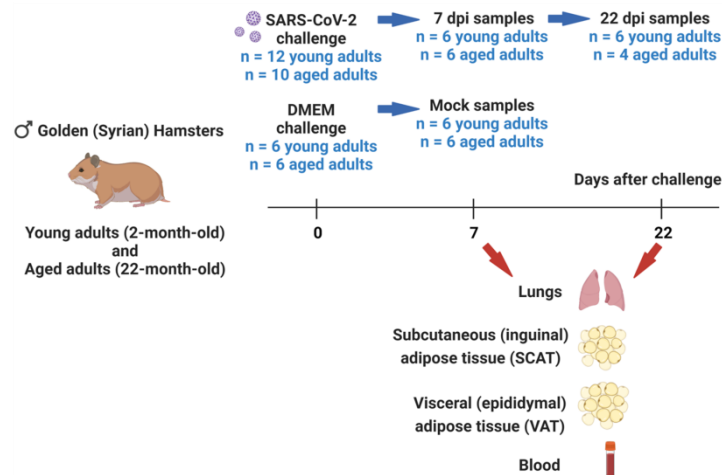
Supplementary Table S1. Sequences of the forward and reverse primers. Primers were designed using the Primer Express™ v3 software. *E SARS-CoV-2*: SARS-CoV-2 envelope protein, *Isg15*: interferon (IFN)-stimulated gene (ISG) 15, *Mx1*: IFN-induced GTP-binding protein, *Fasn*: fatty acid synthase, *Acacb*: acetyl-CoA carboxylase beta, *Scd1*: stearyl-CoA desaturase 1, *Fads6*: fatty acid desaturase 6, *Lipe*: hormone sensitive lipase E, *Pnpla2/3*: adipose triglyceride lipase, *Cpt1a*: carnitine palmitoyl transferase 1A, *Acadvl*: very long-chain acyl-CoA dehydrogenase, *Ifng*: interferon gamma (\square), *Il1b*: interleukin-1 beta (\square), *Actg1*: gamma-actin, and *GusB*: glucuronidase beta.

Résultats

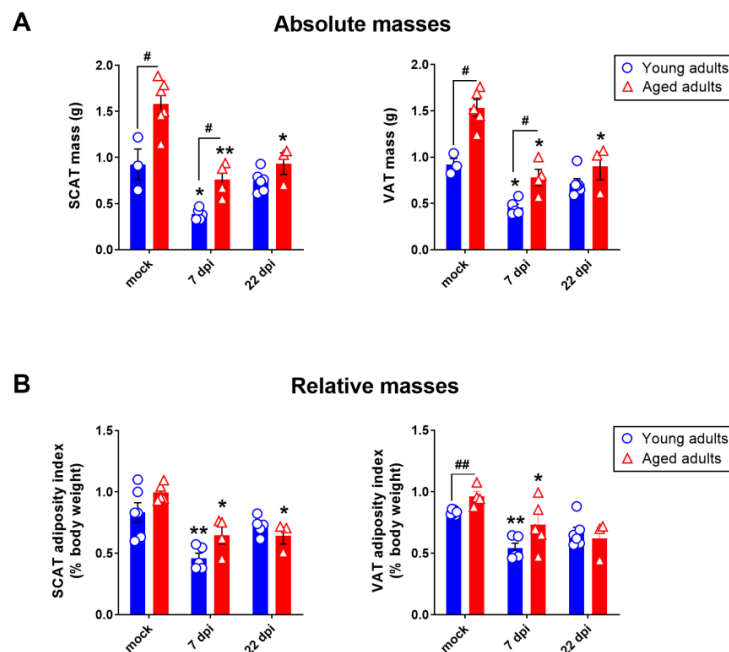
	#	Lipids
↑ Young adults	27	TG(18 :3_36 :2), TG(18 :1_36 :4), TG(18 :2_33 :2), TG(18 :0_36 :4) TG(18 :1_36 :5), TG(18 :2_36 :5), TG(16 :0_36 :5), TG(18 :3_36 :3) TG(18 :2_34 :3), TG(18 :3_34 :2), TG(18 :2_33 :1), TG(18 :3_36 :4) TG(18 :0_36 :5), TG(17 :2_36 :4), TG(17 :1_36 :4), TG(18 :2_36 :2) TG(20 :2_34 :2), TG(18 :2_36 :3), TG(16 :0_36 :4), TG(18 :2_35 :1) CE(20 :1), TG(18 :2_34 :2), TG(22 :6_34 :2), TG(18 :2_35 :2), TG(18 :2_38 :5), TG(17 :0_36 :4), TG(16 :0_37 :3)
↓ Young adults	39	TG(16 :0_33 :1), TG(16 :0_34 :2), TG(16 :1_34 :1), TG(14 :0_34 :3) TG(17 :0_34 :1), TG(16 :1_36 :1), TG(16 :0_32 :2), AA, CE(18 :2) DG(18 :1_18 :1), CE(20 :5), CE(16 :1), TG(18 :1_32 :0), FA(18 :2) TG(16 :0_34 :1), TG(18 :0_32 :1), TG(14 :0_35 :2), TG(18 :1_32 :1) TG(18 :1_30 :0), TG(18 :1_30 :1), TG(14 :0_34 :1), TG(14 :0_34 :2) TG(18 :1_33 :0), TG(16 :1_34 :0), CE(20 :4), TG(14 :0_36 :1), DHA TG(16 :1_32 :1), TG(16 :1_32 :0), TG(16 :0_32 :0), TG(16 :0_35 :1) TG(16 :0_32 :1), CE(18 :1), DG(14 :0_36 :2), TG(18 :0_32 :0) TG(14 :0_34 :0), TG(16 :0_34 :0), DG(16 :0_18 :1), TG(16 :1_32 :2)
↓ Aged adults	96	TG(20 :5_34 :1), TG(18 :1_34 :3), TG(18 :3_34 :0), TG(18 :3_32 :0) TG(16 :0_35 :2), TG(18 :2_36 :1), TG(16 :1_34 :3), TG(18 :2_31 :0) TG(18 :1_32 :2), TG(14 :0_36 :2), TG(18 :1_33 :1), TG(16 :0_35 :3) TG(17 :0_34 :2), TG(18 :0_34 :2), TG(18 :2_30 :0), TG(18 :1_36 :1) TG(18 :1_34 :1), TG(16 :1_34 :2), TG(14 :0_36 :3), TG(18 :0_36 :2) FA(20 :2), TG(20 :1_32 :1), TG(18 :0_34 :3), TG(18 :3_36 :1) TG(14 :0_36 :4), TG(16 :0_32 :3), CE(20 :3), TG(16 :0_34 :4) TG(18 :1_31 :0), TG(18 :0_32 :2), TG(16 :1_33 :1), TG(16 :1_36 :4) TG(16 :0_34 :3), TG(17 :1_34 :1), FA(18 :1), TG(20 :2_32 :1) TG(18 :2_30 :1), TG(18 :3_32 :1), TG(18 :2_32 :2), TG(18 :2_33 :0) TG(17 :1_34 :2), TG(18 :1_34 :4), TG(16 :0_33 :2), TG(18 :2_32 :1) TG(18 :1_32 :3), TG(18 :2_32 :0), TG(18 :0_36 :1), TG(18 :2_34 :0) TG(18 :3_34 :1), TG(16 :0_38 :1), TG(16 :0_36 :2), TG(18 :3_36 :2) TG(18 :1_36 :4), TG(18 :2_33 :2), TG(18 :0_36 :4), TG(18 :1_36 :5) TG(18 :2_36 :5), TG(16 :0_36 :5), TG(18 :3_36 :3), TG(18 :2_34 :3) TG(18 :3_34 :2), TG(18 :2_33 :1), TG(18 :3_36 :4), TG(18 :0_36 :5) TG(16 :0_33 :1), TG(16 :0_34 :2), TG(16 :1_34 :1), TG(14 :0_34 :3) TG(17 :0_34 :1), TG(16 :1_36 :1), TG(16 :0_32 :2), AA, CE(18 :2) DG(18 :1_18 :1), CE(20 :5), CE(16 :1), TG(18 :1_32 :0), FA(18 :2) TG(16 :0_34 :1), TG(18 :0_32 :1), TG(14 :0_35 :2), TG(18 :1_32 :1) TG(18 :1_30 :0), TG(18 :1_30 :1), TG(14 :0_34 :1), TG(14 :0_34 :2) TG(18 :1_33 :0), TG(16 :1_34 :0), CE(20 :4), TG(14 :0_36 :1), DHA TG(16 :1_32 :1), TG(16 :1_32 :0), TG(16 :0_32 :0), TG(16 :0_35 :1) TG(16 :0_32 :1)

Supplementary Table S2. Differentially abundant plasma lipids in the day-7-post-SARS-CoV-2-infection condition vs. the mock condition in young adult and aged golden hamsters. Lipids significantly increased (n=27) or decreased (n=39) upon SARS-CoV-2 infection in young adult hamsters, and lipids significantly decreased (n=96) upon SARS-CoV-2 infection in aged hamsters. Fold change >1.5, $p < 0.05$.

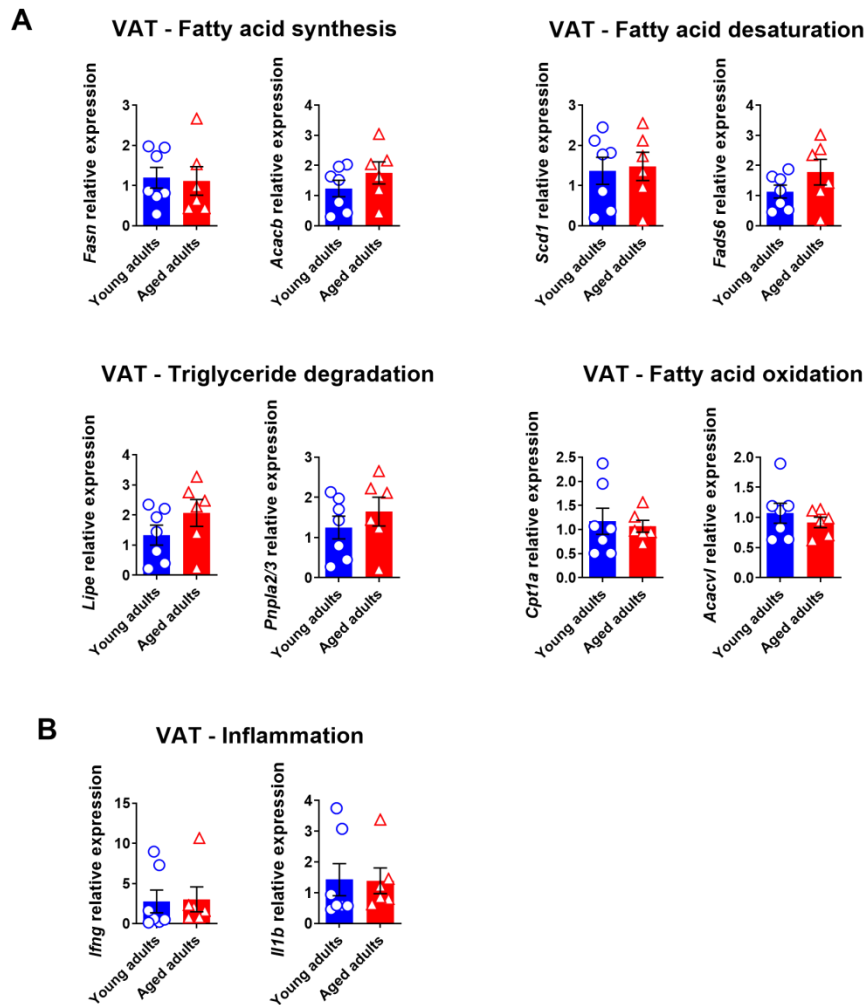
Résultats



Supplementary Figure S1. Study design, including number of animals assigned per group. Young adult (2-month-old) and aged adult (22-month-old) male golden (Syrian) hamsters were challenged either with 2×10^4 TCID₅₀ of SARS-CoV-2 or with DMEM (mock) by the intranasal route. SARS-CoV-2-infected animals were daily recorded for body weight from day 0 to 22 post-infection. Lungs, subcutaneous (inguinal) adipose tissue (SCAT), visceral (epididymal) adipose tissue (VAT) and blood from mock-infected and SARS-CoV-2-infected (7 days post-infection (dpi) and 22 dpi) were collected for gene expression, histology, quantitative histomorphometry, immunohistochemistry, and plasma metabolomic analyses. The numbers of animals per group are indicated in blue. Created with BioRender.com.

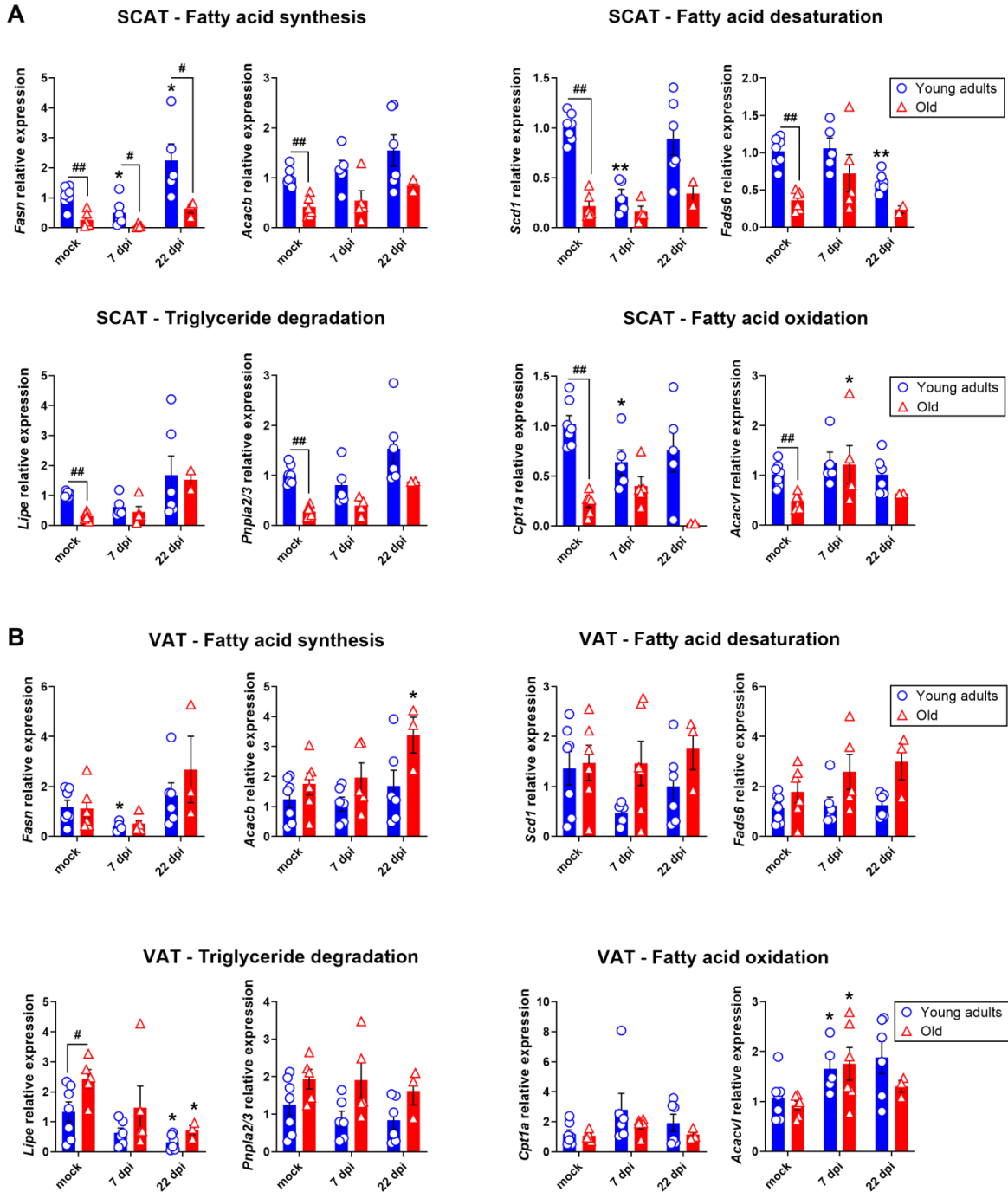


Supplementary Figure S2. SARS-CoV-2 infection leads to decreased absolute and relative WAT amounts. **A** Absolute and, **B** relative masses of (inguinal) SCAT and (epididymal) VAT of mock-treated and SARS-CoV-2-infected young adult and aged hamsters. Data are expressed as the mean \pm SEM, and individual replicates are shown (mock and 7 dpi: $n=6$ animals per group, 22 dpi: $n=6$ young adults and $n=3$ aged adults). Groups were compared in a two-sided Mann-Whitney test; # indicates the p values for the comparison of young adults and aged adults (the effect of age: # $p<0.05$ and ## $p<0.01$) and * indicates the p values for the comparison of mock-treated and SARS-CoV-2-infected groups (the effect of infection: * $p<0.05$ and ** $p<0.01$). For intergroup differences, the threshold for statistical significance was set to $p<0.05$.



Supplementary Figure S3. Aging has a regional impact on adipose tissue inflammation. **A** mRNA expression levels (RT-qPCR assay) of *Fasn* and *Acacb* (involved in fatty acid synthesis), *Scd1* and *Fads6* (involved in fatty acid desaturation), *Lipe* and *Pnpla2/3* (involved in triglyceride degradation), and *Cpt1a* and *Acadvl* (involved in fatty acid oxidation) in the (epididymal) VAT of mock-treated young adult and aged hamsters. **B** mRNA expression levels (RT-qPCR assay) of the inflammatory genes *Ifng* and *Il1b* in the VAT of mock-treated young adult and aged hamsters. For **A** and **B**, relative expression is presented as $2^{-\Delta\Delta CT}$ (housekeeping gene=*GusB* coding for glucuronidase beta). Data are expressed as the mean \pm SEM, and individual replicates are shown (n=6 animals per group). Groups were compared in a two-sided Mann-Whitney test. For intergroup differences, the threshold for statistical significance was set to $p < 0.05$.

Résultats

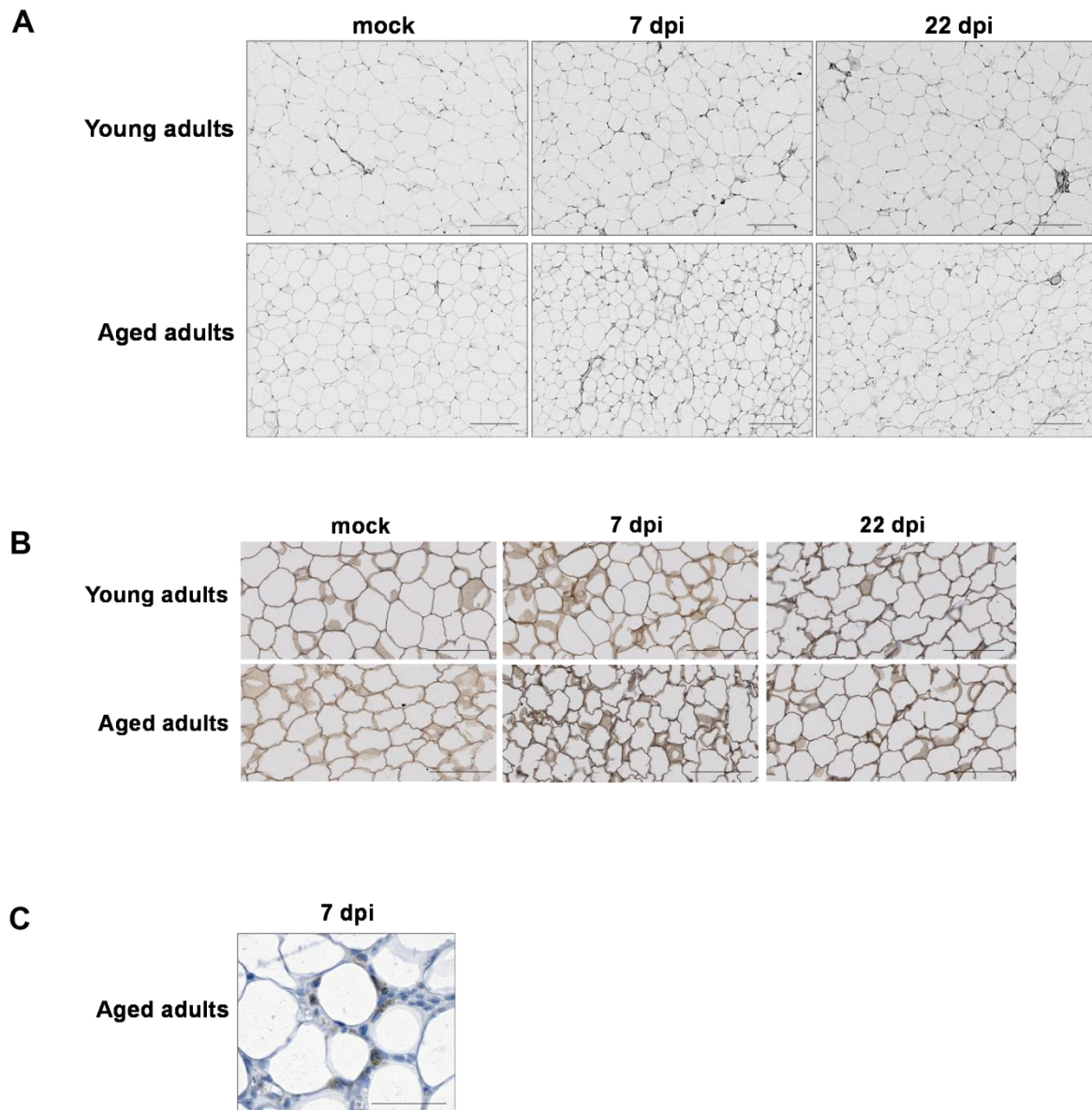


Supplementary Figure S4. SARS-CoV-2 infection alters SCAT and VAT lipid metabolism. mRNA expression levels (RT-qPCR assay) of *Fasn*, *Acacb*, *Scd1*, *Fads6*, *Lipe*, *Pnpla2/3*, *Cpt1a* and *Acadv1* in **A** the (inguinal) SCAT, and **B** the (epididymal) VAT of young adult and aged hamsters, at 0 (mock), 7 and 22 dpi.

For **A** and **B**, relative expression is presented as $2^{-\Delta\Delta CT}$ (housekeeping gene: *GusB*, coding for glucuronidase beta). Data are expressed as the mean \pm SEM, and individual replicates are shown (n=6 animals per group ; except for 22 dpi: aged adult hamsters n=3).

Groups were compared in a two-sided Mann-Whitney test; # indicates the *p* values for the comparison of young adults and aged adults (the effect of age: # *p*<0.05 and ## *p*<0.01), and * indicates the *p* values for the comparison of mock-treated and SARS-CoV-2 infected groups (the effect of infection: * *p*<0.05 and ** *p*<0.01). For intergroup differences, the threshold for statistical significance was set to *p*<0.05.

Résultats



Supplementary Figure S5. Impact of SARS-CoV-2 infection on VAT. **A** Representative microscopy images of the (epididymal) VAT of young adult and aged hamsters at 0 (mock), 7 and 22 dpi (H&E staining). **B** Representative IHC staining for perilipin-1 in the VAT of young adult and aged hamsters at 0 (mock), 7 and 22 dpi identified live (stained) adipocytes. Note that no perilipin-null (dead) adipocytes were observed. **C** Representative HIC staining for SARS-CoV-2 spike protein (brown precipitate) around conventional CLSs, in the (inguinal) SCAT of 7-dpi-infected aged hamsters. For **A** to **C**, scale bars=100 μ m. For **B** and **C**, slides were counterstained with Mayer's hematoxylin.

Article 2. L'infection à influenza a des effets âge- et dépôt-dépendant sur les fonctions métaboliques et immunes du tissu adipeux blanc

Influenza Infection has Age-Dependent and Depot-Specific Effects on the Metabolic and Immune Functions of the White Adipose Tissue

Gemma Bogard, Johanna Barthelemy, Amandine Descat, Olivier Molendi-Coste, Patricia Brito-Rodrigues, Cécile Lecoœur, Corinne Grangette, Valentin Sencio, Jean-François Goossens, Philippe Gosset, François Trottein & Isabelle Wolowczuk

Résumé

La grippe, causée par le virus influenza, est une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde (Krammer et al., 2018) et représente un enjeu de santé mondiale notamment chez les individus âgés (Keilich et al., 2019). La population est en train de vieillir rapidement, mettant en lumière la nécessité de comprendre les mécanismes entraînant une plus forte sévérité chez les personnes âgées. Notre équipe a récemment montré que le virus influenza peut cibler le tissu adipeux blanc et les cellules CD45⁺ y résidant (Ayari et al., 2020).

Ainsi, notre objectif était de déterminer les conséquences de l'infection par le virus influenza sur les deux dépôts principaux de tissu adipeux blanc que sont le tissu adipeux sous-cutané (SCAT) et le tissu adipeux viscéral (VAT), à 2, 4, 7, 14 et 28 jours suivant l'infection de souris C57BL/6 (mâles) jeunes adultes (i.e., âgées de 6 à 7 semaines) et âgées (i.e., âgées de 18 mois).

Dans un premier temps, nous avons étudié les paramètres de l'infection par le virus influenza chez les souris jeunes adultes et âgées. Nous avons ainsi confirmé que l'infection est plus sévère chez les individus âgés : les souris âgées présentaient une prise de poids, après le pic d'infection, plus lente ; une mortalité plus importante ; une inflammation plus forte.

Nous avons ensuite étudié l'impact de l'âge et de l'infection sur le microbiote intestinal de nos souris jeunes adultes et âgées. Tout d'abord, le vieillissement était associé à une diminution de la richesse et de la diversité α dans le microbiote. En parallèle, nous avons montré que l'inflammation systémique était plus importante chez les individus âgés. D'autre part, l'infection à influenza avait pour conséquence une baisse de la richesse et de la diversité α chez les souris jeunes adultes dès 4 jours

Résultats

post-infection alors que des changements n'étaient visibles qu'à 28 jours post-infection chez les souris âgées. La diversité β était, quant à elle, clairement différente dans les deux groupes. L'infection à influenza avait un impact au niveau des phyla, des familles et des genres chez les individus jeunes adultes mais très peu chez les individus âgés.

Nous avons ensuite caractérisé l'impact de l'infection par le virus influenza sur le SCAT et le VAT.

- 1)** Nous avons quantifié l'ARN viral dans les deux dépôts de nos souris jeunes adultes et âgées infectées. Le taux d'ARN viral était moins important que celui du poumon mais l'ARN viral a été détecté dans les deux groupes de souris avec une différence selon l'âge seulement dans le VAT (taux d'ARN viral plus fort chez les souris âgées). Puis nous avons évalué l'inflammation des tissus adipeux blancs au cours du vieillissement et de l'infection. Le vieillissement était associé à une augmentation de l'inflammation seulement au niveau du VAT. Au cours de l'infection, l'inflammation augmentait de manière significative dans le SCAT et le VAT des souris âgées. De plus, l'infection était associée à une plus forte expression des gènes liés à la sénescence dans le SCAT des souris âgées.
- 2)** Nous avons mis en évidence que le vieillissement était associé à une diminution de la taille des adipocytes dans le SCAT alors qu'aucun changement n'était visible dans le VAT. Ces changements peuvent refléter des modifications au niveau du métabolisme lipidique du tissu : des gènes relatifs à la lipogenèse (*Glut4*) et la lipolyse (*Lipe*) avaient leur expression diminuée dans le SCAT des individus âgés, ce qui n'était pas le cas dans le VAT. L'infection à influenza était associée à une diminution de la taille des adipocytes dans le SCAT des jeunes adultes à 7 jours post-infection. alors qu'aucun changement n'était observable dans le SCAT des âgées. Cette diminution serait liée au phénomène de *beiging* déjà montré précédemment (Ayrari et al., 2020), phénomène qui était transitoire car non visible à 28 jours post-infection. Dans le VAT, l'impact de l'infection n'apparaissait qu'à 28 jours post-infection et différait entre les deux groupes de souris : une augmentation de la fréquence des larges adipocytes chez les souris jeunes adultes et une augmentation de la fréquence des petits adipocytes chez les souris âgées.

Résultats

✓ Nous avons montré que le vieillissement et l'infection à influenza impactent les deux dépôts de tissu adipeux blanc différemment en termes d'inflammation et de taille des adipocytes.

3) Nous avons caractérisé les cellules immunes des tissus adipeux blancs au cours du vieillissement et de l'infection à influenza. Premièrement, le vieillissement était associé à des modifications dans les cellules immunes innées et adaptatives dans les tissus adipeux blancs mais ces modifications étaient différentes selon le dépôt. Des changements étaient également visibles au cours de l'infection. Nous avons mis en évidence une augmentation de la fréquence des macrophages *M1-like*, des cellules NK et des cellules NKT dans les deux dépôts des souris jeunes adultes. La quantité de cellules NK était significativement supérieure chez les individus jeunes adultes tout au long de l'infection par rapport aux souris âgées alors que la quantité des cellules NKT était inférieure. De plus, des quantités de lymphocytes T importantes étaient visibles dans le SCAT et le VAT des souris âgées. Cependant, aucune induction de ces cellules n'était observable chez les individus âgés contrairement aux souris jeunes adultes. De manière intéressante, les effets induits par le vieillissement et l'infection sur la composition en cellules immunes étaient similaires dans le VAT et les poumons.

✓ Ainsi, nous montrons que le vieillissement et l'infection par le virus influenza ont des effets dépôts-spécifiques sur le tissu adipeux blanc. L'infection conduit à l'induction de la réponse immune innée chez les souris jeunes adultes. La réponse immune adaptative semble moins impactée par l'infectée mais des études supplémentaires devront être effectuées.

En conclusion, notre étude a permis de montrer que la sévérité de l'infection à influenza dépendait de l'âge des souris et que cette sévérité était associée à un impact âge-dépendant sur le microbiote intestinal mais aussi à un impact âge- et dépôt-spécifique sur les fonctions métaboliques et immunitaires du tissu adipeux blanc. Cette étude reste descriptive mais pourrait nous permettre de mieux comprendre la contribution du tissu adipeux blanc (SCAT et VAT) à la sévérité de l'infection à l'infection, notamment chez les individus âgés.

P.S : Cet article sera complété par les analyses des données métabolomiques ainsi que les corrélations. De plus, le titre et *l'authorship* évolueront.

Influenza Infection has Age-Dependent and Depot-Specific Effects on the Metabolic and Immune Functions of the White Adipose Tissue

Gemma Bogard¹, Johanna Barthelemy¹, Amandine Descat², Olivier Molendi-Coste³, Patricia Brito-Rodrigues¹, Cécile Lecoœur¹, Corinne Grangette¹, Cyril Robil¹, Valentin Sencio¹, Jean-François Goossens², Philippe Gosset¹, François Trottein¹ and Isabelle Wolowczuk¹✉.

¹Univ. Lille, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Centre Hospitalier Universitaire de Lille (CHU Lille), Institut Pasteur de Lille, U1019 – UMR9017 – Center for Infection and Immunity of Lille (CIIL), F-59000 Lille, France

²Univ. Lille, CHU Lille, ULR 7365 – GRITA – Groupe de Recherche sur les formes Injectables et les Technologies Associées, F-59000 Lille, France

³Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, US 41 – UAR 2014 – PLBS, F-59000 Lille, France

✉ Correspondence: isabelle.wolowczuk@pasteur-lille.fr

Running Title: Adipose tissue in severe influenza

ABSTRACT

Background: Influenza virus infections remain leading causes of morbidity and mortality worldwide and therefore represent a major public health issue – notably for at-risk individuals, such as the elderly. While these infections mainly affect the respiratory tract, damages can also be observed in other body's organs and tissues. In particular, we recently reported that influenza viruses can target the white adipose tissue (WAT) – an endocrine organ that plays a major role in maintaining metabolic homeostasis. However, the contribution of the two main WAT depots (i.e., the subcutaneous and visceral depots, respectively SCAT and VAT) to severe influenza disease in the elderly has never been investigated so far.

Methods: Young adult and aged mice were infected with sublethal doses of influenza virus. Infection-induced changes were characterized in the blood (inflammatory markers, metabolites), lungs (viral load, anti-viral response, inflammation, histopathology), SCAT and VAT (viral load, anti-viral response, adipocyte size and size distribution, inflammation), and in the intestinal microbiota (α - and β -diversities, phyla, families and genera). In addition, the kinetics of infiltration of innate and adaptive immune cells in the lungs, SCAT and VAT were determined.

Results: Compared to young adults, aged mice had higher morbimortality and recovered more slowly from influenza infection, partly due to higher pulmonary inflammation and consolidated interstitial pneumonia. Infection induced major changes in gut microbiota composition in young adult mice, while only minor changes were evidenced in aged mice. Importantly, the effects of infection on WAT differed according to both depot location and age of the host: SCAT's adipocyte size was altered only in young adult mice, while infection-induced changes in VAT's adipocyte size were opposite between young adult and aged mice. Finally, we evidenced age-dependent infection-induced changes in WAT's immune cell

Résultats

composition, mostly in VAT: the innate immune response was weaker in the aged VAT than in the young adult tissue.

Conclusion: Although descriptive, this study may position WAT in the pathophysiology of influenza infection, particularly its severe forms, such as occurring in the elderly.

INTRODUCTION

Through annual seasonal epidemics and global sporadic pandemics (four pandemics over the last 100 years), influenza A viruses (IAVs) remain a significant threat to human health as the leading cause of severe respiratory disease^{1,2}. Worldwide, the IAV infections are estimated to cause 3 to 5 million cases of severe illness, and approximately 290 000 to 650 000 respiratory deaths each year³. Influenza-associated morbidity and mortality disproportionately affect several at-risk populations that include e.g., children, individuals with obesity, and individuals over 65 years of age (the elderly)⁴⁻⁹. Indeed, it has been reported that more than 90% of annual influenza-related deaths occur in the elderly¹⁰⁻¹². Since the global population is rapidly aging, discerning the mechanisms by which aging compromises the response to (and outcome from) influenza infection is challenging.

It is well known that physiologic aging is accompanied with a substantial decline in both innate and adaptive immunity (termed as immunosenescence), such as impairment in the initiation and activation of the immune response and in the induction and maintenance of immune memory¹³⁻¹⁵, including in the lungs¹⁶. Along with these deleterious age-associated changes in immunity, older organisms tend to develop a proinflammatory status that is characterized by high levels of proinflammatory markers in blood, cells and tissues – a condition named inflammaging^{17,18} that plays a significant role in the pathogenesis and clinical outcome of influenza infection in the elderly¹².

Besides, aging is also associated with changes in body composition, mostly characterized by increased mass of the white adipose tissue (WAT) – an endocrine organ which main function is to collect, store and release energy in the forms of lipids, in response to systemic nutritional and metabolic needs¹⁹. Despite a rather simple histological appearance, WAT's cellular composition is complex: mainly comprised of adipocytes, WAT also contains many other cell

Résultats

types (collectively referred to as stromal vascular cells) consisting of e.g., adipocyte precursors (preadipocytes), endothelial cells, stem/stromal cells, and a broad spectrum of innate and adaptive immune cells^{20–22}. Importantly, WAT undergoes diverse and important modifications during aging, including e.g., redistribution of deposits (the ratio of visceral WAT (VAT) to subcutaneous WAT (SCAT) is increased in aged individuals), tissue plasticity reduction, and inflammaging. The latter is promoted by the accumulation of senescent/dead cells and by the dysregulation of resident innate and adaptive immune cells^{23–28}.

Overwhelming evidence supports the notion that WAT can be targeted by pathogens^{29–31}, including respiratory viruses such as SARS-CoV-2^{32,33} and influenza viruses^{34,35}, and even be a genuine immunological effector site^{36,37}. We recently reported, in young adult mice, that influenza infection alters lipid metabolism in both SCAT and VAT, and induces thermogenic browning features in SCAT only³⁵. Importantly, viral RNA- and viral antigen-harboring hematopoietic cells (i.e., CD45⁺ cells) were detected in the WAT from infected mice, at a much higher frequency in SCAT than VAT³⁵. However, the impact of influenza infection on the WAT depots of aged mice, including on the composition of immune cells within these tissues, has not previously been characterized.

To address this knowledge gap, we compared the effects of influenza infection on SCAT and VAT depots in young adult mice and aged mice. We found that aging *per se* was associated with increased inflammation in the blood, lungs and VAT, with decreased gut microbiota diversity, and with increased frequencies of innate and adaptive immune cells in VAT. Influenza infection was more severe in aged mice, as evidenced by higher mortality, slower recovery from infection and increased pulmonary inflammation and interstitial pneumonia in the oldest mice. While infection induced major changes in the gut microbiota of young adult mice, only minor changes were observed in aged mice. Moreover, we found that the effects of influenza infection on WAT were both age- and depot-specific: SCAT's adipocyte size was

Résultats

altered only in young adult mice, while the impact of infection on VAT was opposite in young adult and aged mice. Finally, we showed an impairment of innate immunity in the VAT from aged mice (and not in SCAT). We hypothesize that these features might contribute to the severity of influenza infection in the elderly.

MATERIALS AND METHODS

Ethics statement

This study strictly complied with current national and institutional regulations and ethical guidelines (Animal Experimentation and High Technology Platform of the *Institut Pasteur de Lille*, Agreement # E59-350009). All mouse procedures were approved by the institutional regional ethical committee “*Comité d’Ethique en Experimentation Animale*” (CEEA)⁷⁵. Animal studies were authorized by the French Ministry of Education, Research and Innovation (protocol APAFIS#: 2020013113414570_v2).

Animals, virus, and infection protocol

Young adults (6-to-7-week-old) and aged (18-month-old) C57BL/6JRj male mice were purchased from Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, France) and were housed and manipulated in an Animal Biosafety Level-2 facility. Mice were maintained in a controlled and enriched environment with 12:12 dark-light cycle, room temperature of 18-22°C and humidity of 55% ± 10, and had *ad libitum* access to rodent chow (D12450B, with 10% kcal% fat, Research Diets, New Brunswick, NJ, USA) and water. The human-derived, mouse-adapted influenza A/Scotland/20/1974 (H3N2) was grown, isolated and titrated in Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) cells.

For infection, mice were anesthetized by intraperitoneal injection of 1.3 mg ketamine (Imalgene[®]1000, Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS, Lyon, France) plus 0.26 mg xylazine (Rompun[®] 2%, Elanco GmbH, Cuxhaven, Germany) in 100 μ L phosphate buffered saline (PBS), and intranasally inoculated with a sublethal dose (50 Plaque Forming Units (PFUs) diluted in 50 μ L PBS) of H3N2 (IAV-infected groups) or with 50 μ L PBS (mock-treated groups).

Résultats

Sample collection

Mice were monitored daily for morbidity and body weight up to 28 days post-infection (dpi). At sacrifice days (i.e., at 0, 2, 4, 7, 14 and 28 dpi), mice were euthanized by cervical dislocation, and the blood, lungs, adipose tissues (i.e., subcutaneous (inguinal) adipose tissue (SCAT) and visceral (epididymal) adipose tissue (VAT)) and caecal contents were collected. The lungs and adipose tissue samples were either snap-frozen for gene expression analyses, paraffin-embedded for histological analyses, or immediately processed for flow cytometry analyses. Sera were stored at -80°C until quantification of cytokine concentrations and targeted metabolomic analyses. Caecal contents were snap-frozen and kept at -80°C for metagenomic analyses. The experimental procedure is presented in Supplementary Figure S1.

RNA extraction and real-time quantitative PCR

Tissue samples were homogenized using an Ultra-Turrax homogenizer (IKA-Werke GmbH & Co. KG, Staufen, Germany) in 1mL RA1 buffer (NucleoSpin RNA kit, Macherey-Nagel, Düren, Germany) supplemented with 1% β -mercaptoethanol (for the lungs), or in 1 mL (for 100 mg of tissue) QIAzol lysis reagent (QIAGEN, Hilden, Germany) (for adipose tissues). Total RNAs in tissue homogenates were then extracted using the NucleoSpin RNA kit (Macherey-Nagel) according to the manufacturer's recommendations. Quantity and quality of RNAs were checked using a NanoDropTM spectrophotometer (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, USA) (260/280 nm, 260/230 nm), and it was verified that the 260/280 ratio was above 2 for all samples.

For quantification of viral RNA, a negative strand specific RT-qPCR for IAV RNA encoding the *MI* gene (matrix protein) was performed as previously described (Ayari et al., 2020). Briefly, total RNAs were reverse-transcribed using a primer specific for *MI* (5'-TCT AAC CGA GGT CGA AAC GTA-3'), and PCR was performed with TaqMan technology

Résultats

(TaqMan Universal PCR Master Mix, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), detection primers pairs for M1 (sense: 5'-CAA AGC GTC TAC GCT GCA GTC C-3'; anti-sense: 5'-CAA AGC GTC TAC GCT GCA GTC C-3') and M1 specific TaqMan probe ((FAM) 5'-TTT GTG TTC ACG CTC ACC GTG CC-3' (TAMRA)), using the QuantStudio™ 5 and QuantStudio™ 12 Flex Real-Time PCR Systems (Applied Biosystems).

For quantification of the expression levels of the other genes, RT was performed with the High-capacity RNA-to-cDNA kit (Applied Biosystems) and PCR was performed with the Power SYBR Green PCR Master Mix (Applied Biosystems) using the QuantStudio™ 5 and QuantStudio™ 12 Flex Real-Time PCR System (Applied Biosystems).

Specific primers were designed using the Primer Express™ v3 software (ThermoFisher Scientific). Forward and reverse primer sequences are listed in Supplementary Table 1. Reactions were run in duplicate and the geometric mean of the housekeeping gene *Gapdh* (coding for glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase) (for the lungs) or *Eef2* (coding for eukaryotic translation elongation factor 2) (for adipose tissues) transcript levels was used as internal control to normalize the variability in expression levels. The $2^{-\Delta\Delta CT}$ method (Livak and Schmittgen, 2001) was used to calculate relative expression changes.

Generation of single cell suspensions from the lungs and adipose tissues, and flow cytometry analysis

The freshly collected lungs were excised into ~ 1-mm³ fragments, which were then enzymatically digested for 30 minutes in DMEM supplemented with 1 mg/mL collagenase type VIII (Sigma-Aldrich, Saint-Louis, MI, USA) at 37°C with gentle stirring. Cold-stop DMEM was added and enzymatically digested lung tissue pieces were mechanically disrupted through a 18G needle before being centrifuged at 400 g for 7 minutes at 4°C. Cell pellets were resuspended in a 30% Percoll solution (one phase) (Percoll™ GE Healthcare C, Chicago, IL,

Résultats

USA) and centrifuged at 500 g for 15 minutes at 4°C. Cell pellets were resuspended in red blood cell lysis buffer (Red Blood Cell Lysing Buffer Hybri-Max™, Sigma-Aldrich) for 5 minutes on ice. After centrifugation at 400 g for 7 minutes at 4°C, lung single cell suspensions were resuspended in ice-cold FACS buffer (i.e., PBS supplemented with 0.5% bovine serum albumin (BSA)) for further flow cytometry staining.

For the isolation of stromal vascular fraction (SVF) single cell suspensions from adipose tissues, freshly collected SCAT and VAT samples were thoroughly minced into < 1-to-2 mm³ pieces and enzymatically digested for 1 hour in DMEM supplemented with 1 mg/mL collagenase IV (Sigma-Aldrich) at 37°C with gentle stirring. To eliminate undigested fragments and mature, lipid-filled adipocytes, the digested tissues were then passed through a 280 µm nylon filter and centrifuged at 400 g for 7 minutes at RT. Cell pellets, which contain the stromal vascular cells, were resuspended in cold red blood cell lysis buffer for 3 minutes on ice and filtered through a 90 µm nylon filter before being centrifuged at 400 g for 5 minutes at RT. The SVF single cell suspensions were resuspended in ice-cold FACS buffer for further flow cytometry staining.

Then, the lung and SVF single cell suspensions underwent a flow cytometry analysis with a LSRFortessa™ cell analyzer (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA) using the FACSDiva™ software (the gating strategy is presented in Supplementary Figure S2). Cells were first incubated with a viability marker (1/1000) (Zombie Red™ Fixable Viability Kit, BioLegend, San Diego, CA, USA) for 5 minutes at RT before being incubated with an Fc blocking reagent (1/200) (anti-mouse CD16/CD32, TruStain FcX™ PLUS, BioLegend). Afterwards, cells were stained with the appropriate panel of antibodies for 30 minutes in FACS buffer at 4°C. Conjugated antibodies were used against mouse NK1.1 (PE, clone PK136, 1/400), I-A/I-E (AF700, clone M5/114.15.2, 1/600), Ly6G (APC, clone 1A8, 1/600), CD45 (BV510, clone 30-F11, 1/400), CD19 (BV605, clone 6D5, 1/400), F4/80 (FITC, clone

Résultats

BM8, 1/600), CD8a (PE/Cy5, clone 53-6.7, 1/800), CD11c (PE/Cy7, clone N418, 1/400), CD3e (PerCP, clone 145-2C11, 1/100), CD11b (BV711, clone M1/70, 1/400), CD206 (BV650, clone C068C2, 1/400) from BioLegend, and CD4 (APC-H7, clone GK1.5, 1/400) from BD Biosciences. Data were analysed with FlowJo™ software v10.8.1 (Ashland, OR, USA).

Lung and adipose tissue histology, and adipose tissue histomorphometry

The paraformaldehyde-fixed paraffin-embedded lungs, SCAT, and VAT were sectioned (5µm-thick), de-paraffinized, rehydrated, and stained with hematoxylin and eosin (H&E) for histological examination. Lung histopathological scoring was performed through evaluating the degree of peribronchial and perivascular inflammation on a semi-quantitative scale of 0 (no) to 3 (severe) in a blind manner. The percentage of altered/inflamed zones was evaluated (from 0 to 100), as well as the presence of edema and fibrin around vessels. Inflammatory infiltrates, alveolar wall thickening, and emphysematous-like lesions were also quantified. Each scoring was performed with the comparison of the standardized figures presenting grades, on 3 different fields per animal. The global pathological score was then defined as the sum of the peribronchial, perivascular, and alveolar scores and the percentages of altered tissue zones (scored from 0 to 27).

For measurement of SCAT and VAT adipocyte size by histomorphometry, at least two fields per H&E-stained slide were visualized and images were digitally captured using a digital camera (Flexacam C1 Camera, Leica Microsystems, Wetzlar, Germany) connected to an optical microscope (Leica DM3000 Led, Leica Microsystems) at 5x magnification. Adipocyte areas (in µm²) were averaged to obtain mean cross-sectional area, using an in-house macro specifically developed for automated image analysis of adipose tissues on the Fiji-ImageJ software (NIH freeware), and were binned by area to calculate the distribution of cells sizes

Résultats

within the sections (Young adults day 0: 3 (SCAT) - 10 (VAT) animals, young adults day 7: 3 (SCAT) - 6 (VAT) animals, young adults day 28: 3 (SCAT) - 6 (VAT) animals, aged adults day 0: 3 (SCAT) - 8 (VAT) animals, aged adults day 7: 3 (SCAT) - 6 (VAT) animals, and aged adults day 28: 3 (SCAT and VAT) animals. An average of x (for SCAT) or 2400 (for VAT) adipocytes per tissue sample was measured with a range of X-Y (for SCAT) or 885-1500 (for VAT) adipocytes per tissue sample. Adipocytes with a disrupted membrane border were neither traced for analysis nor were those with incomplete borders at the image frame.

Quantification of serum IL-6 and IL-23 levels, and profiling of serum metabolites by targeted UPLC-MS/MS assay, and data analysis

IL-6 and IL-23 were quantified using the multiplex assays LEGENDplex™ Mouse Inflammation Panel (13-plex) (BioLegend).

To compare the metabolite signatures in young-adult and aged mice at baseline and 7 days post-IAV infection, ultra-high pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) was used. Serums were processed using the MxP® Quant 500 kit (BIOCRATES Life Sciences AG, Innsbruck, Austria) according to the manufacturer's instructions. Briefly, 10 μ L of each serum samples (n=5 young adults mock, n=5 young adults 7 dpi, n=5 aged adults mock, and n=5 aged adults 7 dpi) were loaded onto a filter containing internal standards for normalization. Filters were dried under a stream of nitrogen and incubated with derivatization reagent phenyl-isothiocyanate 5%. Dried analytes were subsequently extracted with 5 mmol/L ammonium acetate in methanol and analyzed by UPLC-MS/MS. The targeted analysis allowed for the identification and quantification of 630 metabolites, including nine different lipid classes (<https://biocrates.com/mxp-quant-500-kit/>) detected by MS/MS after UPLC separation and flow injection analysis (FIA) (SCIEX 5500 Triple Quad System, SCIEX, Framingham, MA, USA). Data were recorded using the Analyst

Résultats

software (SCIEX) and transferred to the MetIDQTM software (BIOCRATES), which was used for further data processing i.e., technical validation, quantification, and data export. For each metabolite, peaks were quantified using area-under-the-curves. The analytical method has been fully validated by the kit's manufacturer according to FDA and EMA guidelines.

Gut microbiota analysis by 16S rRNA gene sequencing

All the following experiments were performed by Biomnigene (<https://www.biomnigene.fr/fr/>, Besançon, France). DNA was extracted from frozen caecal samples using the E.Z.N.A[®] Stool DNA kit (Omega Bio-tek, Norcross, GA, USA) following the manufacturer's instructions. The PCR reactions to amplify the V3-V4 hypervariable region of the 16S rRNA gene were performed using the AccuStartTM II PCR SuperMix (VWR International, Radnor, PA, USA). The PCR products were analyzed using a QIAxcel DNA High Resolution Cartridge (QIAGEN). For preparation of the libraries, the concentration of the PCR products was determined by fluorometric assay on Qubit 4.0 and the samples were grouped in an equimolar manner. The pool of PCR products was then purified by electrophoresis on PippinHT using a 1.5% agarose cassette (Sage Sciences, Beverly, MA, USA). The sequencing of V3-V4 amplicons was carried out on MiSeq Illumina in 2X251 bp by using the Illumina MiSeq Reagent Kit v2 (500 cycles) (Illumina, San Diego, CA, USA). Various diversity indices were computed using QIIME v1.9.1. Alpha diversity indices (within sample) were used: Shannon diversity index, number of observed OTUs and Chao 1 index (richness and evenness) and beta diversity indices: Bray Curtis and Jaccard dissimilarities.

Statistical analyses

Values are presented as individual replicates and means \pm SEM, unless otherwise stated. All statistical analyses were performed using GraphPad Prism v9 software. A Mann-Whitney *U* test was used to compare two groups unless otherwise stated. The symbols * and # represent, respectively, the significant differences between mock-treated and influenza-infected groups (infection effect), and between young-adult and aged-adult groups (age effect). $P \leq 0.05$ was considered statistically significant. Differences in relative abundance of individual taxa, between groups, were assessed for significance using the Mann-Whitney *U* test controlling for false-discovery rate (FDR), implemented within the software package QIIME v1.9.1. The Wilcoxon signed-rank test (paired *t* test) was used for 16S analysis of caecal samples.

Spearman's rho (*r*) correlations were performed using RStudio (1.2.5) running on R software (4.0), and $P \leq 0.05$ was considered statistically significant. The non-parametric matrix correlations were produced with the *rcorr* function from Hmisc package. *P* values were adjusted for multiple testing with the command *p.adjust*, with the Benjamini-Hochberg method, and plots were drawn with the *corrplot* function. Only correlation values significantly different from 0 are indicated.

RESULTS

Influenza infection is more severe in aged mice than in young adult mice.

Young adult (6-to-7-weeks of age, the “young adults” group) and aged adult (18-months of age, the “aged adults” group) male C57BL/6 mice were inoculated intranasally with a sublethal dose (50 PFUs) of the human-derived, mouse-adapted influenza A/Scotland/20/1974 (H3N2) virus or with PBS (mock) (Supplementary Figure S1). As expected³⁸, aging resulted in significant body weight gain in male C57BL/6 mice (Figure 1a). After influenza infection, the clinical disease manifested in both age groups with significant body weight loss that started from 1 day post-infection (dpi) and tracked similarly until 10 dpi (mean \pm SEM percentage change from starting weight: $82.3 \pm 8\%$ for young adults, $p < 0.0001$, and $81.1 \pm 4.4\%$ for aged adults, $p < 0.0001$). However, from 10 dpi onwards, the change in body weight diverged in the two groups ; while young adults grew steadily heavier up to 28 dpi, aged mice continued to lose weight until 12 dpi ($80 \pm 7.1\%$ change from starting weight, $p < 0.0001$), after which time the body weight increased but at a much slower rate than in younger animals (Figure 1b). In addition, aged mice showed significantly reduced survival relative to young-adult-infected mice (one aged animal died at 11 dpi, one died at 12 dpi and 1 died at 13 dpi, while all young adult mice survived through day 28 after infection) (Figure 1c). We next sought to quantify viral RNA in the lungs from IAV-infected young adult and aged mice (*M1* negative strand specific qPCR assay). To get some insight into the dynamics of viral RNA accumulation in the tissue, viral RNA levels were quantified at 2, 4, 7, 14, and 28 dpi (Figure 1d). In both age groups, the viral load rapidly increased from 2 dpi, culminated at 7 dpi, and rapidly declined afterwards. At each tested time-points, no significant differences in viral RNA levels were found between young adults and aged mice. In line with these findings, the expression of genes involved in innate immune sensing and response to influenza (i.e., MX Dynamin Like GTPase 1 (*Mx1*), interferon (IFN)-stimulated gene 20 (*Isg20*), Retinoic acid-

Résultats

inducible gene-I (*RigI*), Melanoma differentiation-associated gene 5 (*Mda5*), Radical S-Adenosyl Methionine Domain Containing 2 (aka viperin) (*Rsad2*), and Toll-like receptor 3 (*Tlr3*)³⁹⁻⁴¹) was significantly induced by influenza infection, as soon as 2 days post-infection (Figure 1e, and Supplementary Figure S3a). It is noteworthy that, at 2 dpi and 7 dpi, the infection-induced expression of *Isg20* was significantly of greater magnitude in aged mice than in young adult mice (Figure 1e, right panel), alike for *RigI* and *Mda5* expression at 2 dpi (Supplementary Figure S3a, left panels).

Next, lung inflammation was assessed and compared between young adult mice and aged mice during the early and late stages of infection by histology and gene expression analyses. H&E staining of lung sections collected at days 0, 4, 7, 14 and 28 post-infection was performed to evaluate the histopathologic scores (Figure 1f and Figure 1g). In accordance with literature⁴², examination of the H&E-stained sections revealed that aging *per se* was associated with alveolar wall destruction (emphysematous changes) as shown by enlarged alveolar space and blunted alveolar septum. Moreover, in the aged group, inflammatory cell infiltration in peri-bronchial and peri-vascular areas, and within some alveolar septa were evidenced (Figure 1f, panels mock). When considering infection-induced inflammation in the lungs, we observed that during the early phase of influenza infection (4 dpi), both age groups developed lung tissue inflammation, characterized by inflammatory cell infiltration into the lung interstitium and hyperplasia of the bronchial epithelium ; the latter is more frequently observed in aged mice. In addition, we noticed a more consolidated interstitial pneumoniae in aged mice than in young adult mice. During the later infection stages (7 dpi and 14 dpi), bronchoepithelial hyperplasia, bronchointerstitial pneumonia and perivascular and intra-alveolar mixed cell inflammation were markedly enhanced in both age groups (Figure 1f). Semiquantitative scoring of the histological sections (subscoring: inflammation, bronchial lesions, and alveolar lesions) confirmed that aging was associated with significantly increased

Résultats

inflammation and tissue lesions in the lungs⁴³ (Figure 1g and Supplementary Figure S3b). Regarding the effects of infection, despite the absence of significant age-dependent differences in the total disease scores at 4, 7, 14 and 28 dpi (Figure 1g), more alveolar lesions were found in the aged lungs at 4 dpi (Supplementary Figure S3b, right panel). In addition, at 7 dpi, endothelial cell activation and intravascular aggregation were more pronounced in aged mice than in young adult mice. With regard to the long-term consequences of influenza infection (28 dpi), the lungs still presented some areas of inflammation in both age groups. Interestingly, at 28 dpi, peri-bronchial inflammation appeared to be more intense in young adult mice, whereas strong emphysematous-like lesions were more frequently observed in aged mice. In addition, adipocyte-like cells – which were proposed to play a role in the pathophysiology of pulmonary fibrosis^{44,45} – were observed in the lungs of 28-dpi-infected aged mice, and not in young adult mice (Supplementary Figure S3c).

As shown Figure 1h, the expression levels of the inflammation-related genes *Il10*, *Tnfa*, *Il1b* and *Il6* were markedly enhanced upon infection as soon as 2 days post-infection with a nadir at 7 dpi, in young adults and aged mice. It is noticeable that the basal expression levels of *Il10* and *Tnfa* were significantly higher in aged mice, when compared to young adult counterparts ; this reflects the age-associated inflammatory state (inflammaging) of the lungs^{17,18,43}. In line with our histopathological data, the infection-induced increase in the expression levels of *Il10*, *Tnfa* and *Il1b* was significantly higher in aged mice than in young adult mice.

Aging is also associated with an accumulation of senescent cells in tissues and organs, which substantially contributes to the inflammatory state of the aged lung tissue^{16,46,47}, and has critical roles in disease progression and clinical outcomes thereafter, including during influenza infection^{48–50}. Thus, we compared the expression levels of the senescence-related genes *p16* (*p16^{Ink4a}* (inhibitor of CDK4)), *p21*, *Spp1* (encoding Osteopontin) and *Pail* (encoding Plasminogen activator inhibitor-1)^{51–53} in the lungs from infected mice at days 0, 2,

Résultats

4, 7, 14 and 28 post-infection (Figure 1i). Aging was associated with a significantly higher expression of *p16* in the lungs from aged mice than in the lungs from young adults. Upon influenza infection, the expression levels of all tested senescence-related genes were enhanced, as soon as from 2 days post-infection with maximal expression levels occurring between 7 dpi and 14 dpi, both in young adult and aged mice.

Interestingly, Spearman correlation analyses of the lung gene expression dataset (Supplementary Figure S3d) suggested that viral sensing may start sooner (2 dpi) and not be maintained (4 dpi) in the lungs from aged mice than in the lungs from young adult mice.

Altogether, these results show age-dependent morbimortality during influenza infection partly resulting from age-related senescence and inflammation in the lungs.

Influenza infection alters gut microbiota composition only in young adult mice.

Long-or short-term dysbiosis in influenza-infected mice have been reported⁵⁴⁻⁵⁶, yet rarely in aged mice⁵⁷. Thus, to compare the impact of influenza infection on gut microbiome in young adult mice vs. aged mice, the caecal contents from each individual mouse were collected at days 0, 4, 7, 14 and 28 post-infection, and 16S rRNA gene sequencing was performed.

First, our analysis of caecal samples from mock-treated mice (0 dpi) revealed that aging was associated with a significant decrease of gut bacterial richness and α -diversity, which were estimated by the operational taxonomic unit (OTU) richness, the Chao1 index, and the Shannon diversity index (Figure 2a), as repeatedly reported in literature⁵⁸⁻⁶⁵. As shown Figure 2b, the relative abundance (RA) of the phylum *Verrucomicrobiota* (before known as *Verrucomicrobia*⁶⁶) was significantly higher in the aged gut microbiome, while the RA of the phylum *Pseudomonadota* (before known as *Proteobacteria*⁶⁶) tended to be lower ($P=0.053$). In contrast, the relative abundances of the other three major common core microbiome phyla (i.e., *Bacteroidota*, *Bacillota* and *Actinomycetota* – before known as,

Résultats

respectively, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* and *Actinobacteria*⁶⁶) were not significantly different between young adults and aged mice. Accordingly, the *Bacillota*-to-*Bacteroidota* ratio was similar between young adults and aged mice (Figure 2c). At the family level (Figure 2d), aged mice had significantly higher proportion of *Lachnospiraceae*, *Akkermansiaceae*, and UBA932, and lower proportion of *Oscillospiraceae*, *Rikenellaceae*, *Butyricoccaceae* and RUG350, when compared to young adult mice. At the genus level, aged mice showed significantly higher proportion of *Akkermansia*, *Acetatifactor* and *Kineothrix* (the latter two belonging to the *Lachnospiraceae* family) (Figure 2e), and lower proportion of *Lawsonibacter* (belonging to the *Ruminococcaceae* family), *Faecalibaculum* (belonging to the *Erysipelotricaceae* family) and *Alistipes* (belonging to the *Rikenellaceae* family) (Figure 2f), when compared to young adult mice. Noteworthy, these significant shifts in the aged gut microbiome were associated with a systemic proinflammatory state, determined based on increased circulating levels of the proinflammatory cytokines IL-6 and IL-23 – two cytokines whose expression levels are increased upon aging^{67,68} (Supplementary Figure S4a).

Influenza infection significantly increased gut bacterial richness and α -diversity at days 4, 7 and 28 post-infection in young adult mice, in striking contrast with aged mice who displayed significant changes in OTUs, Chao1 index, and Shannon diversity index exclusively at 28 dpi (Figures 3a). As depicted Figure 3b, the principal coordinate analyses (PCoA) of gut microbiota based on their taxonomic abundance (beta-diversity ; estimated by Jaccard distance and Bray-Curtis dissimilarity) showed that both mock-treated young adult and aged mice clustered separately from influenza-infected (4, 7, 14 and 28 dpi) young adult and aged mice. Thereafter, we analyzed influenza-induced compositional differences of young adult and aged microbiome at the level of phylum, family, and genus. At the phylum level, no major changes were evidenced in aged mice ; only *Verrucomicrobiota* abundance was significantly (yet slightly) changed upon infection (Figure 3c, Figure 3d and Supplementary

Résultats

Figure S4b). In stark contrast, in young adult mice, influenza infection significantly increased the RA of the phyla *Bacteroidota* and *Verrucomicrobiota* (Figure 3c and Figure 3d), while it significantly decreased the RA of the phyla *Bacillota* and *Pseudomonadota*, and had no significant impact on the RA of the phylum *Actinomycetota* (Supplementary Figure S4b). Accordingly, the *Bacillota*-to-*Bacteroidota* ratio was significantly decreased at 4 and 7 dpi in young adults (as reported in humans⁶⁹ and mice⁵⁵), whereas it remained unaffected in aged mice (Figure 3e). At the family level (Figure 3f and Supplementary Figure S4c), influenza infection barely impacted on microbial families in aged mice, with the exception of the *Oscillospiraceae* and *Clostridiaceae* families (both part of the *Bacillota* phylum), respectively induced at 28 dpi, and at 4, 14 and 28 dpi. In the young adult mice, infection led to the significant decrease of the *Oscillospiraceae* family, and to the significant increase of the *Clostridiaceae*, *Rikenellaceae* (*Bacteroidota* phylum), *Peptostreptococcaceae* (*Bacillota* phylum) and *Akkermansiaceae* (*Verrucomicrobiota* phylum) families. Table 1 and Table 2 respectively show the genus-level RA of microbial community in infected young adults and aged mice. Minor changes were evidenced in aged mice, whereas in young adult mice the genus *Alistipes* was significantly increased upon infection and the *Kineothrix* and *Faecalibaculum* genera were significantly decreased (Table 1, Table 2, Figure 3g and Supplementary Figure 4d).

Thus, influenza infection led to significant changes in young adults' gut microbiota composition at the phylum, family and genus levels, while only minor changes were evidenced in infected-aged mice.

Influenza infection induces depot-specific changes in the white adipose tissue that are different between young adult mice and aged mice.

We recently reported, in young adult mice, that influenza virus infection induces depot-specific changes in WAT – notably characterized by the metabolic reprogramming of the subcutaneous depot towards fatty acid catabolic pathways (referred to as WAT browning)^{31,35}. Importantly, viral RNA- and viral antigen-harboring hematopoietic CD45-expressing cells were detected in the WAT from young-adult-infected mice³⁵. This observation, combined with the fact that WAT browning is blunted in aged mice⁷⁰⁻⁷², prompted us to compare the effects of influenza infection on the (inguinal) subcutaneous and (epididymal) visceral WAT depots (respectively, SCAT and VAT) between young adult and aged mice, aiming to get insight into WAT's contribution to influenza severity in aged subjects.

First, we quantified viral RNA in the SCAT and VAT from influenza-infected young adult and aged mice at days 2, 4, 7, 14 and 28 post-infection (*MI* negative strand specific qPCR assay) (Figure 4a). Although viral RNA was detected at lower levels than in the lungs (Figure 1d), we observed a time-dependency of its accumulation in the SCAT and VAT from young adult mice, which started from 2 dpi, peaked at 7 dpi and decreased thereafter ; this confirmed our previous report³⁵. Viral RNA was also detected in the SCAT and VAT from aged mice, yet detection levels in the VAT tended to be higher in aged mice than in young adult mice (although not significantly). In line with these findings, *Mx1* expression was significantly induced by influenza infection in the SCAT and VAT from young adult and aged mice, and, at 7 dpi, *Mx1* expression levels were significantly higher in the VAT from aged mice than in the VAT from young adult mice (Figure 4b). Supporting the notion that influenza induced an anti-viral response in the SCAT and VAT, the expression of other of genes involved in innate immune sensing and response to influenza (i.e., *Rig1* and *Mda5*) were significantly up-

Résultats

regulated upon infection at 4 dpi, both in young adult and aged mice (Supplementary Figure S5a and Supplementary Figure S5b).

Next, SCAT and VAT inflammation was evaluated by gene expression analysis, and compared between young adult and aged mice. In accordance with literature^{23,24}, aging *per se* was associated with an inflammatory state in the VAT, but not in the SCAT, as revealed by the significantly increased basal expression levels of *Il10*, *Tnfa* (Figure 4c, right panels) and *Il1b* (Supplementary Figure 5d, left panel). Interestingly, influenza infection was associated with significantly enhanced expression of *Il1b*, *Il6*, *Il10* and *Tnfa* essentially in the SCAT and VAT from aged mice (Figure 4c, Supplementary Figure 5c and Supplementary Figure 5d). As mentioned above, aging leads to the accumulation of senescent cells in tissues and organs, which contribute to local inflammation^{46,47}, including in WAT^{23,25,26}. Thus, we compared the expression levels of the senescence-related genes *p16* and *Pail* in the SCAT and VAT from infected mice at days 0, 2, 4, 7, 14 and 28 post-infection (Figure 4d). No differences were noticed regarding *p16* and *Pail* basal expression levels between young adult and aged mice. In contrast, influenza infection led to enhanced expression of those genes almost exclusively in the SCAT from aged adult mice.

We then used quantitative histomorphometry to assess the age-dependent effects of influenza infection on adipocyte cell size and size distribution in the SCAT and VAT at 0 (mock), 7 and 28 dpi.

First, our analysis of samples from mock-treated young adult and aged mice revealed that aging *per se* was associated with significant low mean adipocyte size in the SCAT (mean adipocyte cell size \pm SEM: 709.6 ± 4.33 in young adults vs. 520.7 ± 2.63 in aged mice), but with no difference in mean adipocyte size in the VAT (mean adipocyte cell size \pm SEM: 1187 ± 5.27 in young adults vs. 1221 ± 7.17 in aged mice) (Figure 5a, Supplementary Table 2 and

Résultats

Supplementary Table 3). A reduction in adipocyte size can reflect the enhanced release of stored lipids through lipolysis (i.e., triglyceride degradation and fatty acid oxidation) in the aged SCAT. Lipolysis of triglycerides requires three consecutive steps involving at least three different enzymes: the adipose triglyceride lipase (ATGL, encoded by *Atgl*), the hormone sensitive lipase (HSL, encoded by *Lipe*), and the monoglyceride lipase (MGL, encoded by *Mgl*)⁷³. As shown Figure 5b, the expression level of *Lipe* was significantly higher in the SCAT from aged mice than in the SCAT from young adult mice, and the expression level of the lipogenic gene *Glut4* (encoding glucose transporter 4) was significantly lower. In contrast, no age effect was observed on *Lipe* and *Glut4* expression levels in the VAT. These results show that, in C57BL/6JRj male mice, aging affects adipocyte lipid metabolism in the SCAT but not in the VAT. In addition, as reported in literature⁷⁴, we confirmed that the SCAT contains a greater percentage of small adipocytes than the VAT, both in young adult and aged mice (Supplementary Figure 6a).

Importantly, influenza infection induced a marked decrease in mean adipocyte size in the SCAT from young adult mice at 7 dpi ; this effect was transient since it was not observed at 28 dpi (Figure 5c, left panel). In striking contrast, infection had no major effect on SCAT adipocyte size in aged mice (Figure 5c, right panel). The reduction in adipocyte size evidenced at 7 dpi in young adults is likely related to the infection-induced emergence of catabolic brown-like adipocytes into the SCAT that we previously reported³⁵, a process that is impaired in the aged SCAT^{70–72}. Indeed, H&E staining of SCAT sections from 7-dpi-infected young adult and aged mice showed major histological differences: while numerous pockets of small and multilocular adipocytes – a feature of brown-like adipocytes⁷⁵ – were found within the SCAT from young adult mice as previously reported³⁵, the SCAT samples from aged mice showed a typical WAT histology with adipocytes containing large unilocular lipid droplets (Supplementary Figure 6b). Interestingly, the effect of influenza infection on VAT adipocyte

Résultats

cell size and size distribution occurred later than in the SCAT and differed between young adult and aged mice ; at 28 dpi, the frequency of larger adipocytes was increased in young adult mice while in aged mice, the frequency of smaller adipocytes was increased (Figure 5c).

Taken as a whole, our results show that the impact of aging on WAT cellularity is depot-specific because inflammation was enhanced in the VAT but not in the SCAT, and adipocyte size was reduced in the SCAT but not in the VAT. Importantly, the impact of influenza infection on the WAT depots was different between young adult and aged mice. While viral RNA were detected in the SCAT at the same levels between young adult and aged mice, more viral RNAs were found in the VAT from aged mice. In addition, influenza infection had a rapid and transient impact on SCAT adipocyte size only in young adult mice, and a late and opposite impact on VAT adipocyte size in young adult vs. aged mice.

Influenza infection alters the composition of innate and adaptive immune cells in a depot- and age-specific manner.

We previously reported the presence of viral RNA- and viral antigen-harboring hematopoietic (CD45⁺) cells in the WAT from young-adult-infected mice³⁵. We thus aimed at characterizing innate and adaptive immune cells in the stromal vascular fractions of the SCAT and VAT from young adult and aged mice at days 0 (mock), 2, 4, 7, 14 and 28 post-influenza-infection. As shown Figure 6, the aged adipose tissue presented changes in innate and adaptive immune cell subsets, which, as already described^{23,24}. In SCAT, aging was associated with a significant decrease in dendritic cell frequency but no changes in macrophage and NK cells frequencies, while the aged VAT showed significant low frequencies of macrophages and NK cells but no change in dendritic cells (Figure 6a). As for innate immune cells subsets, the impact of aging on WAT adaptive immune cell composition was more pronounced in VAT than SCAT (Figure 6b): no significant changes were evidenced in SCAT, both at the level of

Résultats

Cd3, *Cd4*, and *Cd8* expression and at the level of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ T cell frequencies, whereas the aged VAT showed significant high expression levels of *Cd3*, *Cd4*, and *Cd8*, as well as increased frequencies of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ T cells (Figure 6b).

Since the viral genome was detected in adipose CD45-expressing cells³⁵, and in the WAT from infected- young adult and aged mice (³⁵ and Figure 4a), we hypothesized that influenza infection could change SCAT's and/or VAT's immune cell composition (flow cytometry phenotyping) and that these changes could be age-dependent. As shown Figure 7, Table 3 and Table 4, SCAT and VAT underwent significant changes in their innate and adaptive immune cell subsets during influenza infection, which have not yet been reported. In young adult mice, the frequencies of M1-like macrophages, NK cells and NKT cells were significantly enhanced upon infection in both SCAT (Figure 7a) and VAT (Figure 7b) (whilst no significant changes were observed for neutrophils in either depot). In the SCAT from aged mice, only NK cell frequencies were significantly induced upon infection, while neutrophil frequencies were reduced (Figure 7a). In the VAT from aged mice, M1-like macrophage and NKT cell frequencies were significantly increased upon infection (Figure 7b). Of note, the frequency of NK cells in the VAT from young adult mice was three times higher than in the aged tissue throughout the infection. Interestingly, the infection-induced recruitment of NKT cells in VAT was more intense and rapid in aged mice.

Regarding the impact of infection on WAT's CD4⁺ and CD8⁺ T cells, our results showed a striking (and early, i.e., 4 dpi) significant decrease in CD4⁺ and CD8⁺ T cells in the SCAT from young adult mice, whereas these populations were significantly increased at a later timepoint (14 dpi) in the aged tissue (Figure 7c). In VAT, infection led to an early (4 dpi) decrease in the frequency of CD4⁺ T cells in both young adult and aged mice, while a late (14 dpi) induction of CD8⁺ T cells was observed only in young adult mice (Figure 7d).

Résultats

Interestingly, the effects induced by aging on the one hand, and infection on the other hand, on immune cell composition were comparable between VAT and lungs regarding NK cells, NKT cells, and CD8⁺ T cells (Figure 7, Supplementary Figure S7, Table 4, Supplementary Table 4)⁷⁶⁻⁷⁸. Indeed, during aging, a decrease in NK cells and an increase in NK cells and CD8⁺ T cells were observed in both types of tissue (Figure 6a, Table 3, Table 4, and Supplementary Figure S7b). Regarding CD4⁺ T cells, the population was decreased in the lungs while it was increased in the VAT of aged mice (Table 4, Supplementary S7b). In the lungs, infection led to an induction of NKT cells in both young adult and aged mice, alike in VAT (Figure 7b, Supplementary S7c). Furthermore, the frequency of NK cells was higher in young adults, and the frequency of CD8⁺ T cells was higher in the lungs of aged mice ; a finding consistent with what was observed in the aged VAT. However, the immune profiles of VAT and lungs differed in terms of CD4⁺ T cells, with induction in both groups of mice and a higher frequency in the lungs of young adult mice (Figure 7d, Supplementary S7d). Regarding alveolar macrophages, which are essential for limiting lung tissue damages^{79,80}, our results showed a late (14 dpi) induction only in young adults (Supplementary Figure S7a and Supplementary Figure 7c).

Overall, we observed influenza infection-induced changes in the immune cell composition of both SCAT and VAT of young adult mice and, to a lesser extent, SCAT and VAT of aged mice.

DISCUSSION

Advanced age causes progressive impairment of lung function that predisposes to severe forms of respiratory infections, including by influenza viruses⁹⁻¹². Several studies in mice have shown that aged mice exhibit an increased mortality to influenza infection, as observed in humans^{78,81-85} ; hence, this *in vivo* model is of relevance in the study of aging's impact on the response to this biomedically major infection.

We confirmed that relative to their younger counterparts, influenza-infected aged mice develop more severe (and even lethal) disease manifestations in the lungs, notably at the early stages of infection (4 dpi). Aside from the age-related damages that we evidenced in the lung tissues from mock-treated mice (i.e., emphysema (characterized by alveolar wall destruction), peribronchial and perialveolar accumulation of leukocytes, and increased expression of inflammatory cytokines, as described in⁴²), we showed early age-dependent effects of influenza infection in the lungs. At 4 dpi, significantly more alveolar lesions were quantified in the aged lungs than in the young adult tissue. At 7 dpi, endothelial cell activation and intravascular aggregation of leukocytes were observed more frequently in aged mice – featuring endothelial dysfunctions, which are partly related to the observed enhanced *Tnfa* and *Il1b* expression levels⁸⁶. In addition, at 7 dpi regions of epithelial cell hyperplasia in the bronchial airways were more frequently observed in the lungs from aged mice than in the lungs from young adults ; this could reflect epithelial barrier alterations⁸⁷.

Other age-related physiological changes have been reported to play an important role in susceptibility to influenza infection, such as alterations in gastrointestinal tract physiology that can impact the composition, diversity and functional characteristics of the intestinal microbiota⁸⁸. The gut microbiota harbors a complex microbial community of over 10^{10} microbes that influence host's physiology, metabolism and immune functions⁸⁹⁻⁹³. It has

Résultats

become increasingly evident that the gut microbiota and their metabolites (such as short-chain fatty acids (SCFAs)) are important to remotely control respiratory viral infections⁹⁴⁻⁹⁷, including by influenza viruses^{98,99}. Conversely, others and we previously reported that influenza infection adversely impacts the gut microbiota composition and function^{54,55,96,99}.

We thus characterized the profile of the gut microbiota of mock-treated and influenza-infected (4, 7, 14 and 28 dpi) young adult and aged mice. Consistent with many previous studies^{58-65,100-102}, our metagenomic data showed a general decrease in gut microbiota richness and diversity in aged mice, compared to their younger counterparts. This low-diversity dysbiotic state in aged mice was associated with minor differences at the phyla level: among the five major phyla i.e., *Bacillota*, *Bacteroidota*, *Pseudomonadota*, *Actinomycetota* and *Verrucomicrobiota* (before known as, respectively, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* and *Verrucomicrobia*⁶⁶), only the relative abundance of *Verrucomicrobiota* was significantly higher in the aged microbiota. However, analysis of the relative abundances revealed that the amount of several bacterial genera differs between young adult and aged mice mainly in the *Bacillota* phylum but also in the *Bacteroidota* and *Verrucomicrobiota* phyla. Indeed, the proportions of *Acetatifactor* (*Bacillota*), *Kineothrix* (*Bacillota*) and *Akkermansia* (*Verrucomicrobiota*) were significantly increased and those of *Lawsonibacter* (*Bacillota*), *Faecalibaculum* (*Bacillota*) and *Alistipes* (*Bacteroidota*) were significantly decreased in the caecal microbiota of aged mice compared to young adult mice. Interestingly, the increased abundances of *Lachnospiraceae* family members (*Acetatifactor* and *Kineothrix*) and the decreased abundances of *Rikenellaceae* family members (*Alistipes*) in the aged microbiota, have been already described^{103,104}.

We showed that influenza infection resulted in a rapid (as soon as 4 dpi) and surprisingly durable (up to 28 dpi) increase in gut bacterial richness and overall diversity in young adult mice, while the infection changed neither microbial phylogenetic diversity nor community

Résultats

composition in aged mice, except at the late stages of infection (28 dpi). Interestingly, at lower taxonomic affiliations (i.e., at the genus level), we observed that infection in the young adult mice was associated with the early (4 dpi) decrease in the abundances of *Lawsonibacter*, *Acetatifactor*, *Faecalibaculum* and *Kineothrix* genera, all of which are SCFA producers^{105–108}. Microbiota-derived SCFAs are crucial for protecting the intestinal barrier and regulating the immune response during infections, including those by influenza viruses^{99,109}. The decrease abundances of SCFA-producing bacteria as soon as 4 dpi that we evidenced in young adult mice will contribute to the transient and early (7 dpi) drop in local (gut) and systemic (blood) concentration of SCFAs, which is part of the mechanisms underlying bacteria superinfection post-influenza⁹⁹.

Interestingly, the basal abundances of *Lawsonibacter* and *Faecalibaculum* were significantly lower in the caecal contents of non-infected aged mice, when compared to young adult mice. Knowing the crucial role played by SCFAs in the regulation of the innate lung immune system – as part of a metabolic and immune axis linking the gut and lungs^{110,111} – the intrinsic (i.e., age-related) reduction of bacterial genera producing protective and anti-inflammatory SCFAs in the gut microbiota of aged mice, may participate to the increased disease severity in the elderly.

Aging also results in profound changes in the metabolic and immune functions of the WAT^{23–28}, such as impairment of WAT browning capacity^{70–72}, and dysregulation of resident innate and adaptive immune cells^{23–26}. We recently reported, in young adult mice, that influenza infection alters lipid metabolism in both SCAT and VAT, and induces thermogenic browning features in SCAT only³⁵. Importantly, viral RNA- and viral antigen-harboring hematopoietic cells (i.e., CD45⁺ cells) were detected in the WAT of infected mice (mainly in SCAT)³⁵.

Résultats

However, the impact of influenza infection on the WAT from aged individuals has never been studied.

We showed that influenza infection impacted on WAT' metabolism and immunity in a fat depot- and age-dependent manner. First, infection induced a significant and transient (7 dpi) decrease in adipocyte cell size in the SCAT from young adult mice, as we previously reported³⁵ that was not observed in the aged tissue, due to age-related defective WAT browning capacity⁷⁰⁻⁷². The impact of infection on VAT's adipocyte cell size occurred later than on SCAT (28 dpi), and was opposite between young adult mice (increased size) and aged mice (decreased size). This could be due to age-related metabolic maladaptation during the late stages of infection. Second, we characterized the composition of immune cells in the SCAT and VAT from young adult and aged mice. We demonstrated that the changes induced by infection differed depending on both host's age and WAT deposition. Indeed, the induction of the innate immune response was more pronounced in young adult mice, as revealed by the increased levels of M1-like macrophages, NK cells and NKT cells in SCAT and VAT, whereas neutrophil frequency was slightly increased upon infection only in VAT. It is likely that the impaired innate immune response in the aged WAT will hinder the control of inflammation and the development of adaptive responses in the tissue. We showed that NK cells were induced upon infection in WAT only in young adult mice, and that their basal frequency level was significantly higher than in aged mice, especially in VAT. The age-related decrease in NK cell frequency has been previously reported in WAT¹¹² and in the lungs⁷⁶. The absence or reduction of NK cells was shown to be associated with aggravated influenza infection⁷⁷ ; this suggests that the reduction of NK cells in the VAT from aged mice could partly contribute to the higher viral load that we evidenced. Furthermore, NK cells were reported to mediate and regulate the adaptive immune response, particularly the CD8⁺ T cell response¹¹³. We showed that influenza infection led to an increase in the frequency of NK

Résultats

cells in the VAT from young adult mice that was concomitant with an increase in CD8⁺ T cells. In stark contrast and interestingly, in the VAT from aged mice, influenza infection impacted neither on NK cell frequencies nor on CD8⁺ T cells. NKT cells are key to maintain WAT's immune and metabolic homeostasis¹¹⁴. During respiratory viral infections, NKT cells contribute to the expansion of T cells and the amplification of the anti-viral immune response, including during influenza infection¹¹⁵. We showed that (i) an induction of NKT cells occurred at 14 dpi in the SCAT and VAT from young adult mice, and (ii) an induction of CD8⁺ T cells occurred at 14 dpi, mainly in young adult VAT. In contrast, NKT cells were induced in the VAT from aged mice, but no expansion of CD8⁺ T cells was noticed ; this suggests a deficiency in CD8⁺ T cell activation. However, high proportions of T cells were found in the aged WAT. During aging, CD4⁺ and CD8⁺ T cell numbers increase significantly, including regulatory T cells (corresponding to CD3⁺CD4⁺FoxP3⁺-expressing cells) and conventional T cells (corresponding to CD3⁺CD4⁺FoxP3⁻-expressing cells), which have been shown to promote tissue inflammation¹¹⁶. We showed that aged mice exhibited high *Il10* expression levels in WAT. IL-10 is mainly produced by conventional T cells, and it has been reported that IL-10 deficiency is protective against influenza infection (through a reduced virus-specific Th17 response)¹¹⁷. Thus, the high concentration of IL-10 in aged individuals may contribute to the increased severity of influenza in this age group. However, it would be necessary to characterize WAT's T cells more precisely to conclude on their role in the severity of influenza infection. Interestingly, the profile of immune subpopulations in the lungs was comparable to the one observed in VAT during aging and influenza infection ; this may suggest a cross-talk between the tissues, as already suggested in literature¹¹⁸. Also, further studies are needed to understand how the high NKT cell levels and/or the low NK cell levels in the aged WAT contribute to the severity of influenza infection, which has been described for other organs as well as in blood^{119,120}.

Résultats

Overall, our study demonstrates that mice displayed an age-dependent severity to influenza infection that was associated with age-dependent impact on the gut microbiota as well as age- and depot-specific impact on both the metabolic and immune functions of the WAT. Although descriptive, our study may pave the way for a better understanding of the specific contribution of each of the two main WAT depots to the severity of influenza infection, notably in at-risk individuals such as the elderly.

REFERENCES

1. Krammer, F. *et al.* Influenza. *Nat. Rev. Dis. Primer* 4, 1–21 (2018).
2. Bailey, E. S. *et al.* The continual threat of influenza virus infections at the human–animal interface. *Evol. Med. Public Health* 2018, 192–198 (2018).
3. Petrova, V. N. & Russell, C. A. The evolution of seasonal influenza viruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 16, 47–60 (2018).
4. Whitley, R. J. & Monto, A. S. Prevention and treatment of influenza in high-risk groups: children, pregnant women, immunocompromised hosts, and nursing home residents. *J. Infect. Dis.* 194 Suppl 2, S133-138 (2006).
5. Madan, R. P. *et al.* A prospective, comparative study of the immune response to inactivated influenza vaccine in pediatric liver transplant recipients and their healthy siblings. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 46, 712–718 (2008).
6. He, X.-S. *et al.* Cellular immune responses in children and adults receiving inactivated or live attenuated influenza vaccines. *J. Virol.* 80, 11756–11766 (2006).
7. Louie, J. K. *et al.* A Novel Risk Factor for a Novel Virus: Obesity and 2009 Pandemic Influenza A (H1N1). *Clin. Infect. Dis.* 52, 301–312 (2011).
8. Lemaitre, M. *et al.* Mortality burden of the 2009 A/H1N1 influenza pandemic in France: comparison to seasonal influenza and the A/H3N2 pandemic. *PloS One* 7, e45051 (2012).
9. Reber, A. J. *et al.* Immunosenescence and Challenges of Vaccination against Influenza in the Aging Population. *Aging Dis.* 3, 68–90 (2012).
10. Pebody, R. G. *et al.* Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 and mortality in the United Kingdom: risk factors for death, April 2009 to March 2010. *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.* 15, 19571 (2010).

Résultats

11. Hernandez-Vargas, E. A. *et al.* Effects of Aging on Influenza Virus Infection Dynamics. *J. Virol.* 88, 4123–4131 (2014).
12. Frasca, D. & Blomberg, B. B. Inflammaging decreases adaptive and innate immune responses in mice and humans. *Biogerontology* 17, 7–19 (2016).
13. Dorrington, M. G. & Bowdish, D. M. E. Immunosenescence and novel vaccination strategies for the elderly. *Front. Immunol.* 4, 171 (2013).
14. Giefing-Kröll, C., Berger, P., Lepperdinger, G. & Grubeck-Loebenstien, B. How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell* 14, 309–321 (2015).
15. Montgomery, R. R. & Shaw, A. C. Paradoxical changes in innate immunity in aging: recent progress and new directions. *J. Leukoc. Biol.* 98, 937–943 (2015).
16. Schneider, J. L. *et al.* The aging lung: Physiology, disease, and immunity. *Cell* 184, 1990–2019 (2021).
17. Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P., Giuliani, C. & Santoro, A. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat. Rev. Endocrinol.* 14, 576–590 (2018).
18. Franceschi, C. *et al.* Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 908, 244–254 (2000).
19. Luo, L. & Liu, M. Adipose tissue in control of metabolism. *J. Endocrinol.* 231, R77–R99 (2016).
20. Vegiopoulos, A., Rohm, M. & Herzig, S. Adipose tissue: between the extremes. *EMBO J.* 36, 1999–2017 (2017).
21. Lenz, M., Arts, I. C. W., Peeters, R. L. M., de Kok, T. M. & Ertaylan, G. Adipose tissue in health and disease through the lens of its building blocks. *Sci. Rep.* 10, 10433 (2020).

Résultats

22. Corvera, S. Cellular Heterogeneity in Adipose Tissues. *Annu. Rev. Physiol.* 83, 257–278 (2021).
23. Mau, T. & Yung, R. Adipose Tissue Inflammation in Aging. *Exp. Gerontol.* 105, 27–31 (2018).
24. Dahlquist, K. J. V. & Camell, C. D. Aging Leukocytes and the Inflammatory Microenvironment of the Adipose Tissue. *Diabetes* 71, 23–30 (2022).
25. Tchkonina, T. *et al.* Fat tissue, aging, and cellular senescence. *Aging Cell* 9, 667–684 (2010).
26. Frasca, D. & Blomberg, B. B. Adipose tissue, immune aging and cellular senescence. *Semin. Immunopathol.* 42, 573–587 (2020).
27. Wang, X., Xu, M. & Li, Y. Adipose Tissue Aging and Metabolic Disorder, and the Impact of Nutritional Interventions. *Nutrients* 14, 3134 (2022).
28. Zhang, Y.-X. *et al.* Adipose tissue aging is regulated by an altered immune system. *Front. Immunol.* 14, (2023).
29. Buckner, F. S., Wilson, A. J. & Van Voorhis, W. C. Detection of Live *Trypanosoma cruzi* in Tissues of Infected Mice by Using Histochemical Stain for β -Galactosidase. *Infect. Immun.* 67, 403–409 (1999).
30. Agarwal, P. *et al.* Mycobacterium tuberculosis persistence in various adipose depots of infected mice and the effect of anti-tubercular therapy. *Microbes Infect.* 16, 571–580 (2014).
31. Barthelemy, J., Bogard, G. & Wolowczuk, I. Beyond energy balance regulation: The underestimated role of adipose tissues in host defense against pathogens. *Front. Immunol.* 14, 1083191 (2023).
32. Zickler, M. *et al.* Replication of SARS-CoV-2 in adipose tissue determines organ and systemic lipid metabolism in hamsters and humans. *Cell Metab.* 34, 1–2 (2022).

Résultats

33. Bogard, G. *et al.* SARS-CoV-2 infection induces persistent adipose tissue damage in aged golden Syrian hamsters. *Cell Death Dis.* 14, 75 (2023).
34. Nishimura, H., Itamura, S., Iwasaki, T., Kurata, T. & Tashiro, M. Characterization of human influenza A (H5N1) virus infection in mice: neuro-, pneumo- and adipotropic infection. *J. Gen. Virol.* 81, 2503–2510 (2000).
35. Ayari, A. *et al.* Influenza infection rewires energy metabolism and induces browning features in adipose cells and tissues. *Commun. Biol.* 3, 1–15 (2020).
36. Han, S.-J. *et al.* The white adipose tissue is a reservoir for memory T cells that promotes protective memory responses to infection. *Immunity* 47, 1154–1168.e6 (2017).
37. Misumi, I. *et al.* Obesity Expands a Distinct Population of T Cells in Adipose Tissue and Increases Vulnerability to Infection. *Cell Rep.* 27, undefined-undefined (2019).
38. Reynolds, T. H. *et al.* The impact of age and sex on body composition and glucose sensitivity in C57BL/6J mice. *Physiol. Rep.* 7, e13995 (2019).
39. Jensen, S. & Thomsen, A. R. Sensing of RNA Viruses: a Review of Innate Immune Receptors Involved in Recognizing RNA Virus Invasion. *J. Virol.* 86, 2900–2910 (2012).
40. Schoggins, J. W. Interferon-stimulated genes: roles in viral pathogenesis. *Curr. Opin. Virol.* 6, 40–46 (2014).
41. Melén, K., Ronni, T., Lotta, T. & Julkunen, I. Enzymatic characterization of interferon-induced antiviral GTPases murine Mx1 and human MxA proteins. *J. Biol. Chem.* 269, 2009–2015 (1994).
42. Elliott, J. E., Mantilla, C. B., Pabelick, C. M., Roden, A. C. & Sieck, G. C. Aging-related changes in respiratory system mechanics and morphometry in mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 311, L167–176 (2016).

Résultats

43. Kovacs, E. J., Boe, D. M., Boule, L. A. & Curtis, B. J. Inflamm-aging and the lung. *Clin. Geriatr. Med.* 33, 459–471 (2017).
44. Kruglikov, I. L. & Scherer, P. E. The Role of Adipocytes and Adipocyte-Like Cells in the Severity of COVID-19 Infections. *Obesity* 28, 1187–1190 (2020).
45. Lv, Y.-Q. *et al.* FGF10 and Lipofibroblasts in Lung Homeostasis and Disease: Insights Gained From the Adipocytes. *Front. Cell Dev. Biol.* 9, 645400 (2021).
46. He, S. & Sharpless, N. E. Senescence in Health and Disease. *Cell* 169, 1000–1011 (2017).
47. Gorgoulis, V. *et al.* Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell* 179, 813–827 (2019).
48. Yanagi, S. *et al.* The Impacts of Cellular Senescence in Elderly Pneumonia and in Age-Related Lung Diseases That Increase the Risk of Respiratory Infections. *Int. J. Mol. Sci.* 18, 503 (2017).
49. Barnes, P. J., Baker, J. & Donnelly, L. E. Cellular Senescence as a Mechanism and Target in Chronic Lung Diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 200, 556–564 (2019).
50. Delval, L. *et al.* Removal of senescent cells reduces the viral load and attenuates pulmonary and systemic inflammation in SARS-CoV-2-infected, aged hamsters. *Nat. Aging* 3, 829–845 (2023).
51. Huang, W., Hickson, L. J., Eirin, A., Kirkland, J. L. & Lerman, L. O. Cellular senescence: the good, the bad and the unknown. *Nat. Rev. Nephrol.* 18, 611–627 (2022).
52. Saker, M. *et al.* Osteopontin, a Key Mediator Expressed by Senescent Pulmonary Vascular Cells in Pulmonary Hypertension. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 36, 1879–1890 (2016).
53. Adnot, S., Breau, M. & Houssaini, A. PAI-1: A New Target for Controlling Lung-Cell Senescence and Fibrosis? *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 62, 271–272 (2020).

Résultats

54. Deriu, E. *et al.* Influenza Virus Affects Intestinal Microbiota and Secondary Salmonella Infection in the Gut through Type I Interferons. *PLoS Pathog.* 12, e1005572 (2016).
55. Yildiz, S., Mazel-Sanchez, B., Kandasamy, M., Manicassamy, B. & Schmolke, M. Influenza A virus infection impacts systemic microbiota dynamics and causes quantitative enteric dysbiosis. *Microbiome* 6, 9 (2018).
56. Sencio, V. *et al.* Influenza Virus Infection Impairs the Gut's Barrier Properties and Favors Secondary Enteric Bacterial Infection through Reduced Production of Short-Chain Fatty Acids. *Infect. Immun.* 89, e0073420 (2021).
57. Bartley, J. M., Zhou, X., Kuchel, G. A., Weinstock, G. M. & Haynes, L. Impact of Age, Caloric Restriction, and Influenza Infection on Mouse Gut Microbiome: An Exploratory Study of the Role of Age-Related Microbiome Changes on Influenza Responses. *Front. Immunol.* 8, 1164 (2017).
58. Nagpal, R. *et al.* Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. *Nutr. Healthy Aging* 4, 267–285 (2018).
59. Bana, B. & Cabreiro, F. The Microbiome and Aging. *Annu. Rev. Genet.* 53, 239–261 (2019).
60. Claesson, M. J. *et al.* Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108, 4586–4591 (2011).
61. Kim, M. & Benayoun, B. A. The microbiome: An emerging key player in aging and longevity. *Transl. Med. Aging* 4, 103–116 (2020).
62. Leite, G. *et al.* Age and the aging process significantly alter the small bowel microbiome. *Cell Rep.* 36, 109765 (2021).
63. O'Toole, P. W. & Jeffery, I. B. Gut microbiota and aging. *Science* 350, 1214–1215 (2015).

Résultats

64. Claesson, M. J. *et al.* Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 488, 178–184 (2012).
65. Jeffery, I. B., Lynch, D. B. & O’Toole, P. W. Composition and temporal stability of the gut microbiota in older persons. *ISME J.* 10, 170–182 (2016).
66. Oren, A. & Garrity, G. M. Valid publication of the names of forty-two phyla of prokaryotes. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 71, (2021).
67. Ershler, W. B. *et al.* Interleukin-6 and aging: blood levels and mononuclear cell production increase with advancing age and in vitro production is modifiable by dietary restriction. *Lymphokine Cytokine Res.* 12, 225–230 (1993).
68. Mezayan, R. E., Gazzar, M. E., Myer, R. & High, K. P. Aging-dependent upregulation of IL-23p19 gene expression in dendritic cells is associated with differential transcription factor binding and histone modifications. *Aging Cell* 8, 553–565 (2009).
69. Al Khatib, H. A. *et al.* Profiling of Intestinal Microbiota in Patients Infected with Respiratory Influenza A and B Viruses. *Pathogens* 10, 761 (2021).
70. Gonçalves, L. F. *et al.* Ageing is associated with brown adipose tissue remodelling and loss of white fat browning in female C57BL/6 mice. *Int. J. Exp. Pathol.* 98, 100–108 (2017).
71. Rogers, N. H., Landa, A., Park, S. & Smith, R. G. Aging leads to a programmed loss of brown adipocytes in murine subcutaneous white adipose tissue. *Aging Cell* 11, 1074–1083 (2012).
72. Zoico, E. *et al.* Brown and Beige Adipose Tissue and Aging. *Front. Endocrinol.* 10, 368 (2019).
73. Zechner, R. *et al.* FAT SIGNALS - Lipases and Lipolysis in Lipid Metabolism and Signaling. *Cell Metab.* 15, 279–291 (2012).

Résultats

74. Ibrahim, M. M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Study Obes.* 11, 11–18 (2010).
75. Harms, M. & Seale, P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat. Med.* 19, 1252–1263 (2013).
76. Krishnarajah, S. *et al.* Single-cell profiling of immune system alterations in lymphoid, barrier and solid tissues in aged mice. *Nat. Aging* 2, 74–89 (2022).
77. Nogusa, S., Ritz, B. W., Kassim, S. H., Jennings, S. R. & Gardner, E. M. Characterization of age-related changes in natural killer cells during primary influenza infection in mice. *Mech. Ageing Dev.* 129, 223–230 (2008).
78. Toapanta, F. R. & Ross, T. M. Impaired immune responses in the lungs of aged mice following influenza infection. *Respir. Res.* 10, 112 (2009).
79. Tate, M. D., Pickett, D. L., van Rooijen, N., Brooks, A. G. & Reading, P. C. Critical role of airway macrophages in modulating disease severity during influenza virus infection of mice. *J. Virol.* 84, 7569–7580 (2010).
80. Wong, C. K. *et al.* Aging impairs alveolar macrophage phagocytosis and increases influenza-induced mortality in mice. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* 199, 1060–1068 (2017).
81. Vom Steeg, L. G. *et al.* Age and testosterone mediate influenza pathogenesis in male mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 311, L1234–L1244 (2016).
82. Stout-Delgado, H. W., Vaughan, S. E., Shirali, A. C., Jaramillo, R. J. & Harrod, K. S. Impaired NLRP3 inflammasome function in elderly mice during influenza infection is rescued by treatment with nigericin. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* 188, 2815–2824 (2012).

Résultats

83. Wong, C. K. *et al.* Aging impairs alveolar macrophage phagocytosis and increases influenza-induced mortality in mice. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* 199, 1060–1068 (2017).
84. Zhao, J., Zhao, J., Legge, K. & Perlman, S. Age-related increases in PGD2 expression impair respiratory DC migration, resulting in diminished T cell responses upon respiratory virus infection in mice. *J. Clin. Invest.* 121, 4921–4930 (2011).
85. Smith, C. A., Kulkarni, U., Chen, J. & Goldstein, D. R. Influenza virus inoculum volume is critical to elucidate age-dependent mortality in mice. *Aging Cell* 18, e12893 (2019).
86. Liao, J. K. Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation. *J. Clin. Invest.* 123, 540–541 (2013).
87. de Vries, M. *et al.* The relation between age and airway epithelial barrier function. *Respir. Res.* 23, 43 (2022).
88. Konturek, P. C. *et al.* Emerging role of fecal microbiota therapy in the treatment of gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases. *J. Physiol. Pharmacol. Off. J. Pol. Physiol. Soc.* 66, 483–491 (2015).
89. Tremaroli, V. & Bäckhed, F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 489, 242–249 (2012).
90. Cani, P. D., Moens de Hase, E. & Van Hul, M. Gut Microbiota and Host Metabolism: From Proof of Concept to Therapeutic Intervention. *Microorganisms* 9, 1302 (2021).
91. Thaïss, C. A., Zmora, N., Levy, M. & Elinav, E. The microbiome and innate immunity. *Nature* 535, 65–74 (2016).
92. Belkaid, Y. & Harrison, O. J. Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity* 46, 562–576 (2017).
93. Zhao, Q. & Elson, C. O. Adaptive immune education by gut microbiota antigens. *Immunology* 154, 28–37 (2018).

Résultats

94. Sencio, V. *et al.* Alteration of the gut microbiota following SARS-CoV-2 infection correlates with disease severity in hamsters. *Gut Microbes* 14, 2018900 (2022).
95. Sokol, H. *et al.* SARS-CoV-2 infection in nonhuman primates alters the composition and functional activity of the gut microbiota. *Gut Microbes* 13, 1893113 (2021).
96. Samuelson, D. R., Welsh, D. A. & Shellito, J. E. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front. Microbiol.* 6, 1085 (2015).
97. Budden, K. F. *et al.* Emerging pathogenic links between microbiota and the gut–lung axis. *Nat. Rev. Microbiol.* 15, 55–63 (2017).
98. Ichinohe, T. *et al.* Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108, 5354–5359 (2011).
99. Sencio, V. *et al.* Gut Dysbiosis during Influenza Contributes to Pulmonary Pneumococcal Superinfection through Altered Short-Chain Fatty Acid Production. *Cell Rep.* 30, 2934-2947.e6 (2020).
100. Xu, C., Zhu, H. & Qiu, P. Aging progression of human gut microbiota. *BMC Microbiol.* 19, 236 (2019).
101. Shin, J. *et al.* Ageing and rejuvenation models reveal changes in key microbial communities associated with healthy ageing. *Microbiome* 9, 240 (2021).
102. Salazar, N., Valdés-Varela, L., González, S., Gueimonde, M. & de los Reyes-Gavilán, C. G. Nutrition and the gut microbiome in the elderly. *Gut Microbes* 8, 82–97 (2016).
103. Odamaki, T. *et al.* Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol.* 16, 90 (2016).
104. Albouery, M. *et al.* Age-Related Changes in the Gut Microbiota Modify Brain Lipid Composition. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 9, 444 (2020).

Résultats

105. Sakamoto, M., Iino, T., Yuki, M. & Ohkuma, M. *Lawsonibacter asaccharolyticus* gen. nov., sp. nov., a butyrate-producing bacterium isolated from human faeces. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 68, 2074–2081 (2018).
106. Pfeiffer, N. *et al.* *Acetatifactor muris* gen. nov., sp. nov., a novel bacterium isolated from the intestine of an obese mouse. *Arch. Microbiol.* 194, 901–907 (2012).
107. Yang, Y. *et al.* Dietary Methionine via Dose-Dependent Inhibition of Short-Chain Fatty Acid Production Capacity Contributed to a Potential Risk of Cognitive Dysfunction in Mice. *J. Agric. Food Chem.* (2022) doi:10.1021/acs.jafc.2c04847.
108. Haas, K. N. & Blanchard, J. L. *Kineothrix alysoides*, gen. nov., sp. nov., a saccharolytic butyrate-producer within the family Lachnospiraceae. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 67, 402–410 (2017).
109. Trompette, A. *et al.* Dietary Fiber Confers Protection against Flu by Shaping Ly6c-Patrolling Monocyte Hematopoiesis and CD8⁺ T Cell Metabolism. *Immunity* 48, 992-1005.e8 (2018).
110. Enaud, R. *et al.* The Gut-Lung Axis in Health and Respiratory Diseases: A Place for Inter-Organ and Inter-Kingdom Crosstalks. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 10, 9 (2020).
111. Anand, S. & Mande, S. S. Diet, Microbiota and Gut-Lung Connection. *Front. Microbiol.* 9, (2018).
112. Yoon, C. H., Ryu, J. S., Moon, J. & Kim, M. K. Association between aging-dependent gut microbiome dysbiosis and dry eye severity in C57BL/6 male mouse model: a pilot study. *BMC Microbiol.* 21, 106 (2021).
113. Pallmer, K. *et al.* NK cells negatively regulate CD8 T cells via natural cytotoxicity receptor (NCR) 1 during LCMV infection. *PLoS Pathog.* 15, e1007725 (2019).
114. Wang, Q. & Wu, H. T Cells in Adipose Tissue: Critical Players in Immunometabolism. *Front. Immunol.* 9, (2018).

Résultats

115. Ho, L.-P. *et al.* Activation of invariant NKT cells enhances the innate immune response and improves the disease course in influenza A virus infection. *Eur. J. Immunol.* 38, 1913–1922 (2008).
116. Lumeng, C. N. *et al.* Aging is associated with an increase in T cells and inflammatory macrophages in visceral adipose tissue. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* 187, 6208–6216 (2011).
117. McKinstry, K. K. *et al.* IL-10 deficiency unleashes an influenza-specific Th17 response and enhances survival against high-dose challenge. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* 182, 7353–7363 (2009).
118. Ayyappan, J. P. *et al.* Adipose Tissue Regulates Pulmonary Pathology during TB Infection. *mBio* 10, e02771-18 (2019).
119. Ogata, K. *et al.* Association between natural killer cell activity and infection in immunologically normal elderly people. *Clin. Exp. Immunol.* 124, 392–397 (2001).
120. Beli, E. *et al.* Natural killer cell function is altered during the primary response of aged mice to influenza infection. *Mech. Ageing Dev.* 132, 503–510 (2011).

ACKNOWLEDGEMENTS

We greatly appreciate valuable discussions with Dr. Muriel Pichavant. We thank Marie-Hélène Gevaert (Laboratoire d’Histologie, Faculté de Médecine, Lille, France) for her expert technical assistance in WAT and lung histology. We thank Antonio Bongiovanni and Sophie Salomé-Desnoullez as well as Dr Elizabeth Werkmeister of the BioImaging Center Lille (BICeL, PLBS – UMS 2014 – US 41, Lille, France) for access to systems and expert advises on microscopy. The Institut Pasteur de Lille’s animal facility staff is thanked for its assistance.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

G.B. performed the experiments, analyzed and interpreted the data. J.B. contributed to RT-qPCR assays on tissue samples. V.C. and J.B. contributed to the infection of mice and the collection of samples. J.B. contributed to histomorphometry analyses on white adipose tissue samples. O.M.-C. supervised the flow cytometry analyses. P.G. supervised the histopathological scoring of the lung tissue sections. C.L. contributed to R-studio analyses. A.D., P.B.-R., C.R. and J.-F.G. contributed to metabolomic data acquisition and analyses. C.G. contributed to the microbiome analyses. G.B., P.G., O.M.-C., F.T. and I.W. interpreted the data. I.W. conceived and supervised the study. F.T. and I.W. provided funding. I.W. wrote the manuscript, with input from all authors. All authors have read and agreed to the submitted version of the manuscript.

FUNDING

This work was supported by the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), the University of Lille, and

Résultats

the Institut Pasteur de Lille. The work also received financial supports from the CPER-Région Hauts-de-France (CPER CTRL 2015-2020, DESTRESS-Flu Project, I.W.) and from l'Agence Nationale de la Recherche (ANR AAP Générique 2023, GUTSY Project, F.P.). G.B. and L.D. received a grant (PhD fellowship) from Lille University, J.B. received a grant (PhD fellowship) from Lille University and from the Institut Pasteur de Lille. I.W. received salary support by CNRS. The funders had no role in study design, data collection and analyses, decision to publish, or preparation of the paper.

COMPETING INTERESTS

The authors declare no financial and non-financial competing interests.

DATA AVAILABILITY

All data are available from the corresponding author upon reasonable request.

Legends to Figures

Figure 1 - Influenza infection is more severe in aged mice than in young adult mice.

Mice aged 6-7 weeks (the “young adults” group) and mice aged 18 months (the “aged adults” group) were treated intranasally with an influenza virus inoculate (H3N2 strain) or with PBS (mock). **(a)** Body weight (g) on infection day (mock). Data are expressed as the mean \pm SEM, and individual replicates are shown (n=40 young adults and n=39 aged adults). **(b)** Percentage body weight change during influenza infection (% from initial body weight). Data are expressed as the mean \pm SEM (n=30 young adults and n=29 aged adults). **(c)** Survival curves of young adult and aged mice post-influenza infection. **(d)** Viral load (expressed as the mean \pm SEM *MI* copy number) in the lungs from mock-treated and influenza-infected young adult and aged mice at 2, 4, 7, 14 and 28 dpi. **(e)** mRNA expression levels (RT-qPCR assay) of *Mx1* and *Isg20* in the lungs from mock-treated and influenza-infected young adult and aged mice. **(f)** Representative photomicrographs of the lungs from mock-treated and influenza-infected young adult and aged mice (H&E staining) at 4, 7 and 14 dpi. Yellow stars: inflammation areas ; Blue stars: bronchial lesions ; Black stars: alveolar lesions. **(g)** Histopathological scoring of the lung tissue sections from mock-treated and influenza-infected young adult and aged mice at 4, 7, 14 and 28 dpi. The sum of the subscores is shown (inflammation, bronchial lesions and alveolar lesions) (n=7 young adults and n=4-7 aged adults). **(h)** mRNA expression levels (RT-qPCR) of *Il10*, *Tnfa*, *Il1b* and *Il6* in the lungs from mock-treated and influenza-infected young adult and aged mice. **(i)** mRNA expression levels (RT-qPCR) of *p16*, *p21*, *Spp1* (encoding osteopontin) and *Pai1* (encoding plasminogen activator inhibitor-1). For **e**, **h** and **i**: Relative expression is presented as $2^{-\Delta\Delta CT}$. Data were normalized to the *Gapdh* housekeeping gene (encoding glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase) expression levels and expressed relative to the expression obtained in the samples from mock-treated young

Résultats

adult mice. For **d**, **e**, **h** and **i**: Data are expressed as the mean \pm SEM, n=10 mock-treated young adult mice, n=6 IAV-infected young adult mice, n=8 mock-treated aged mice, n=5 IAV-infected aged mice at 2 dpi, n=6 IAV-infected aged mice at 4 dpi, n=6 IAV-infected aged mice at 7 dpi, n=4 IAV-infected aged mice at 14 dpi, and n=3 IAV-infected aged mice at 28 dpi. Groups were compared in a two-sided Mann-Whitney test ; # indicates the *P* values for the comparison of young adults and aged adults (the effect of age: #*P* \leq 0.05, ##*P* \leq 0.01 and ###*P* \leq 0.001), and * indicates the *P* values for the comparison of mock-treated and IAV-infected groups (the effect of infection: **P* \leq 0.05, ***P* \leq 0.01 and ****P* \leq 0.0001). For intergroup differences, the threshold for statistical significance was set to *P* \leq 0.05.

Figure 2 - Aging induced changes in gut microbiota diversity and composition.

(a) Alpha diversity metrics (observed species (OTUs), Chao1 index and Shannon diversity index). The boxplots for comparison of species richness (OTUs and Chao1 index) and species diversity (Shannon diversity index) between mock-treated young adult mice and aged adult mice are shown. (b) Relative abundances of the main phyla (*Bacteroidota*, *Verrucomicrobiota*, *Bacillota*, *Pseudomonadota* and *Actinomycetota*) in the gut microbiota of mock-treated young adult and aged mice. (c) *Bacillota/Bacteroidota* ratio in the gut microbiota of mock-treated young adult and aged mice. (d) Relative abundances of bacterial communities at the family level in the gut microbiota of mock-treated young adult and aged mice. The main families are represented, and all the remaining families are regrouped in “others”. (e) Relative abundances of *Akkermansia*, *Acetatifactor* and *Kineothrix* genera in the gut microbiota of mock-treated young adult and aged mice. (f) Relative abundances of *Lawsonibacter*, *Faecalibaculum* and *Alistipes* genera in the gut microbiota of mock-treated young adult and aged mice. Data are expressed as the mean \pm SEM, n=7 animals per group. Groups were compared in a two-sided Mann-Whitney test ; # indicates the *P* values for the

Résultats

comparison of young adults and aged adults (the effect of age: $^{\#}P \leq 0.05$, $^{\#\#}P \leq 0.01$ and $^{\#\#\#}P \leq 0.001$). For intergroup differences, the threshold for statistical significance was set to $P \leq 0.05$.

Figure 3 - Influenza infection alters gut microbiota composition only in young adult mice.

(a) Alpha diversity metrics (observed species (OTUs), Chao1 index and Shannon diversity index). The comparison (expressed as mean \pm SEM) of species richness (OTUs and Chao1 index) and species diversity (Shannon diversity index) between influenza-infected young adult mice and aged mice (4, 7, 14 and 28 dpi) are shown. **(b)** Beta diversity metrics. Principal Coordinate Analysis (PCoA) plots using Bray-Curtis and Jaccard distances matrix on microbial communities in mock-treated and influenza-infected (4, 7, 14 and 28 dpi) young adult and aged mice. **(c)** Gut microbiota composition at the phylum level of mock-treated and influenza-infected (4, 7, 14 and 28 dpi) young adult mice (upper panels) and aged mice (lower panels). **(d)** Relative abundances of the phyla *Bacteroidota* (left) and *Verrucomicrobiota* (right) in mock-treated and influenza-infected (4, 7, 14 and 28 dpi) young adult mice and aged mice. **(e)** *Bacillota/Bacteroidota* ratio in the gut microbiota of mock-treated and influenza-infected (4, 7, 14 and 28 dpi) young adult mice and aged mice. **(f)** Relative abundances of bacterial communities at the family level in gut microbiota of mock-treated and influenza-infected (4, 7, 14 and 28 dpi) young adult mice and aged mice. The main families are represented, and all the remaining families are regrouped in “others”. **(g)** Relative abundances of the genera *Alistipes* (left) and *Kineothrix* (right) in the gut microbiota of mock-treated and influenza-infected (4, 7, 14 and 28 dpi) young adult mice and aged mice. For **a**, **b**, **c**, **f** and **g**: Data are expressed as the mean \pm SEM, n=7 animals per group, except n=4 aged mice at 28 dpi. Groups were compared in a two-sided Mann-Whitney test ; $^{\#}$ indicates the P values for

Résultats

the comparison of young adults and aged adults (the effect of age: $^{\#}P \leq 0.05$, $^{\#\#}P \leq 0.01$ and $^{\#\#\#}P \leq 0.001$), and * indicates the P values for the comparison of mock-treated and influenza-infected groups (the effect of infection: $^*P \leq 0.05$, $^{**}P \leq 0.01$ and $^{***}P \leq 0.0001$). For intergroup differences, the threshold for statistical significance was set to $P \leq 0.05$.

Figure 4 - Influenza-infection-induced anti-viral response and inflammation in the white adipose tissue differentiate aged mice from young adult mice.

(a) Viral load (expressed as the mean \pm SEM $M1$ copy number) in the SCAT (left) and VAT (right) of mock-treated and influenza-infected young adult mice and aged mice at 2, 4, 7, 14 and 28 dpi. **(b)** mRNA expression levels (RT-qPCR assay) of *Mx1* in the SCAT (left) and VAT (right) of mock-treated and influenza-infected young adult mice and aged mice. **(c)** mRNA expression levels (RT-qPCR assay) of *Il10* and *Tnfa* in the SCAT (left panels) and VAT (right panels) of mock-treated and influenza-infected young adult mice and aged mice. **(d)** mRNA expression levels (RT-qPCR assay) of *p16* and *Pai1* in the SCAT (left panels) and VAT (right panels) of mock-treated and influenza-infected young adult mice and aged mice. Data are expressed as the mean \pm SEM (n=10 mock-treated young adults, n=6 IAV-infected young adults at 2, 4, 7, 14, 28 dpi, n=8 mock-treated aged adults, n=5 IAV-infected aged adults at 2 dpi, n=6 IAV-infected aged adults at 4 and 7 dpi, n=4 IAV-infected aged adults at 14 dpi and n=3 IAV-infected aged adults at 28 dpi). For **b** to **d**: Relative expression is presented as $2^{-\Delta\Delta CT}$. Data were normalized to *Eef2* housekeeping gene expression levels and expressed relative to the expression obtained in the samples from mock-treated young adult mice. Groups were compared in a two-sided Mann-Whitney test ; $^{\#}$ indicates the P values for the comparison of young adults and aged adults (the effect of age: $^{\#}P \leq 0.05$, $^{\#\#}P \leq 0.01$, $^{\#\#\#}P \leq 0.001$ and $^{\#\#\#\#}P \leq 0.0001$), and * indicates the P values for the comparison of mock-treated

Résultats

and IAV-infected groups (the effect of infection: * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$ and *** $P \leq 0.001$). For intergroup differences, the threshold for statistical significance was set to $P \leq 0.05$.

Figure 5 - Influenza infection induces changes in adipocyte size in SCAT and VAT depots in young adult and aged mice.

(a) Superplots showing the size of individual adipocytes, as well as the mean values (μm^2) in the SCAT (left) and VAT (right) from mock-treated young adult mice and aged mice. (b) mRNA expression levels (RT-qPCR) of *Atgl*, *Lipe*, *Mgl* and *Glut4* in the SCAT (left) and VAT (right) from mock-treated young adult mice and aged mice. (c) Adipocyte size distribution (%) and superplots showing the size of individual adipocytes, as well as the mean values (μm^2) in the SCAT from mock-treated and influenza-infected young adult mice (left panels) and aged mice (right panels) at 7 and 28 dpi. (d) Adipocyte size distribution (%) and superplots showing the size of individual adipocytes, as well as the mean values (μm^2) in the VAT from mock-treated and influenza-infected young adult mice (left panels) and aged mice (right panels) at 7 and 28 dpi. For b: Data were expressed as the mean \pm SEM (n=10 young adult mice and n=8 aged mice). Relative expression is presented as $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$. Data were normalized to *Eef2* housekeeping gene expression levels and expressed relative to the expression obtained in the samples from mock-treated young adult mice. For a, c and d: For SCAT: n=4 animals per group except for aged mice at 28 dpi (n=3 animals), a mean (range) of 2213 (1261-3192) adipocytes per tissue sample were analyzed. For VAT: n=7 animals per group except for aged mice at 28 dpi (n=3 animals) and a mean (range) of 1212 (596 - 1558) adipocytes per tissue sample were analyzed. Groups were compared in a two-sided Mann Whitney test ; # indicates the P values for the comparison of young adult mice and aged mice (the effect of age: # $P \leq 0.05$ and ##### $P \leq 0.0001$) and * indicates the P values for the

Résultats

comparison of mock-treated and influenza-infected groups (the effect of infection: **** $P \leq 0.0001$). For intergroup differences, the threshold for statistical significance was set to $P \leq 0.05$.

Figure 6 – Aging-related changes in white adipose tissue immune cell composition.

(a) Frequencies of innate immune cells (macrophages, dendritic cells, NK cells) among $CD45^+$ cells (flow cytometry) in the SCAT (upper panels) and VAT (lower panels) from mock-treated young adult mice and aged mice. **(b)** mRNA expression levels (RT-qPCR) of *Cd3e*, *Cd4* and *Cd8* in the SCAT (upper panels, left) and VAT (lower panels, left) of mock-treated young adult mice and aged mice, and frequencies of $CD3^+$ T cells, $CD4^+$ T cells and $CD8^+$ T cells among $CD45^+$ cells in the SCAT (upper panels, right) and VAT (lower panels, right) of mock-treated young adult mice and aged mice. Data are expressed as the mean \pm SEM. For cytometry analyses: n=7 animals per group and individual values are shown. For RT-qPCR analyses: n=10 young adult mice and n=8 aged mice. For **b**: Relative expression is presented as $2^{-\Delta\Delta CT}$. Data were normalized to *Eef2* housekeeping gene expression and expressed relative to the expression obtained in the samples from mock-treated young adult mice. Groups were compared in a two-sided Mann Whitney test ; # indicates the P values for the comparison of young adults and aged adults (the effect of age: # $P \leq 0.05$, ### $P \leq 0.001$ and #### $P \leq 0.0001$). For intergroup differences, the threshold for statistical significance was set to $P \leq 0.05$.

Figure 7 - Influenza-infection-induced changes in adipose immune cells composition differentiate aged mice from young adult mice.

(a) Frequencies of innate immune cells (neutrophils, M1-like macrophages, NK cells, NKT cells) among CD45⁺ cells in the SCAT from mock-treated and influenza-infected young adult mice and aged mice. (b) Frequencies of innate immune cells (neutrophils, M1-like macrophages, NK cells and NKT cells) among CD45⁺ cells in the VAT from mock-treated and influenza-infected young adult mice and aged mice. (c) Frequencies of CD4⁺ and CD8⁺ T cells among CD45⁺ cells in the SCAT from young adult mice and aged mice. (d) Frequencies of CD4⁺ and CD8⁺ T cells among CD45⁺ cells in the VAT from mock-treated and influenza-infected young adult mice and aged mice. Data are expressed as the mean \pm SEM (n=7 mice in all groups, except n=4 aged mice at 28 dpi). Groups were compared in a two-sided Mann Whitney test ; # indicates the *P* values for the comparison of young adults and aged adults (the effect of age: #*P* \leq 0.05, ##*P* \leq 0.01 and ###*P* \leq 0.001) and * indicates the *P* values for the comparison of mock-treated and influenza-infected groups (the effect of infection: **P* \leq 0.05, ***P* \leq 0.01 and ****P* \leq 0.001). For intergroup differences, the threshold for statistical significance was set to *P* \leq 0.05. The gating strategy is presented Supplementary Figure S2.

Legends to Tables

Table 1 - Impact of influenza infection on gut microbial genera in young adult mice.

Genus-level relative abundance (% , expressed as mean +/- SEM) of bacterial communities in the caecum of young adult mice at days 0 (mock), 4, 7, 14 and 28 post-infection (n=7 at each timepoint). Relative abundance in infected mice were compared to mock values in a two-sided Mann-Whitney test (infection effect). The threshold for statistical significance was set up to $P \leq 0.05$. Values with superscript symbols indicate significant differences (* $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$).

Table 2 - Impact of influenza infection on gut microbial genera in aged mice.

Genus-level relative abundance (% , expressed as mean +/- SEM) of bacterial communities in the caecum of aged adult mice at days 0 (mock), 4, 7, 14 and 28 post-infection (n=7 at each timepoint, except for 28 dpi (n=4)). Relative abundance in infected mice were compared to mock values in a two-sided Mann-Whitney test (infection effect). At each timepoint, relative abundance in aged mice were compared to young adult mice in a two-sided Mann-Whitney test (age effect). The threshold for statistical significance was set up to $P \leq 0.05$. Values with superscript symbols indicate significant differences (the effect of infection: * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$, and the effect of age: # $P \leq 0.05$, ## $P \leq 0.01$, ### $P \leq 0.001$).

Table 3 - Frequency of immune cells among CD45⁺ Live cells in the SCAT from young

adult and aged adult mice during influenza infection. Cells was characterized by flow cytometry (see the general Gating strategy Supplementary Figure S2). Groups were compared in a two-sided Mann-Whitney test; # indicates the P values for the comparison of young adult

Résultats

mice and aged adult mice (the effect of age: # $P \leq 0.05$, ## $P \leq 0.01$ and ### $P \leq 0.001$) and * indicates the P values for the comparison of mock-treated and influenza-infected groups (the effect of infection: * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$ and *** $P \leq 0.001$).

Table 4 - Frequency of immune cells among CD45⁺ Live cells in the VAT from young adult and aged adult mice during influenza infection. Cells was characterized by flow cytometry (see the general Gating strategy Supplementary Figure S2). Groups were compared in a two-sided Mann-Whitney test; # indicates the P values for the comparison of young adults and aged adults (the effect of age: # $P \leq 0.05$, ## $P \leq 0.01$ and ### $P \leq 0.001$) and * indicates the P values for the comparison of mock-treated and influenza-infected groups (the effect of infection: * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$ and *** $P \leq 0.001$).

Legends to Supplementary Figures

Supplementary Figure S1 - Study design.

Young adult (2-month-old) and aged adult (18-month-old) male C57BL6 mice were challenged either with 50 PFU of influenza virus (H3N2 strain) or with PBS (mock) by the intranasal route. Influenza-infected animals were daily recorded for body weight from day 0 to 28 post-infection. The lungs, subcutaneous (inguinal) adipose tissue (SCAT), visceral (epididymal) adipose tissue (VAT), blood and caecal contents from mock-treated and influenza-infected mice (2, 4, 7, 14 and 28 days post-infection (dpi)) were collected for gene expression, histology, quantitative histomorphometry, flow cytometry, serum cytokine quantification, 16S rRNA sequencing and serum metabolites analyses. Caecal contents were not collected at 2 dpi. Created with [BioRender.com](https://www.biorender.com).

Supplementary Figure S2 - Flow cytometry gating strategy.

Immunophenotype characterization of adipose and lung immune cells in the subcutaneous and visceral adipose tissue (SCAT and VAT, respectively) and in the lungs from young adult and aged mice. First, a size gate was applied to select cells, another size gate to select single cells, followed by a viability (Zombie Red negative) and CD45 gate to exclude dead cells and CD45⁻ cells. Then, cells were gated to identify different subpopulations (neutrophils, macrophages, M1-like, M2-like, M0-like, dendritic cells, B cells, NK cells, NKT cells, CD3⁺ T cells, CD4⁺ T cells and CD8⁺ T cells).

Résultats

Supplementary Figure S3 - Influenza infection is more severe in the lungs of aged mice.

(a) mRNA expression levels (RT-qPCR) of *RigI*, *Mda5*, *Rsad2* (encoding Radical S-Adenosyl Methionine Domain Containing 2, aka viperin) and *Tlr3* (encoding Toll-Like Receptor 3) in the lungs from mock-treated and influenza-infected young adult and aged mice. (b) Disease scores of the lung tissue sections from mock-treated and influenza-infected young adult and aged mice (subscores: lung inflammation, bronchial lesions and alveolar lesions). (c) Representative photomicrographs of the lungs from two young adult mice and two aged mice (H&E staining) at 28 dpi. Yellow stars: inflammation areas ; Green arrows: adipocyte-like cells. (d) Spearman's correlation and *P* values adjusted by Benjamini-Hochberg's method in the lungs from influenza-infected young adult and aged mice at 2, 4 and 7 dpi. Correlations were drawn between viral load (*MI*), inflammation-related genes (*Il10*, *Tnfa*, *Il1b*, *Il6*), virus-sensing-related genes (*Tlr3*, *RigI*, *Mda5*, *Mx1*, *Rasd2*, *Isg20*) and senescence-related genes (*p16*, *p21*, *Spp1*, *Pai1*). Red circles: negative correlations, Blue circles: positive correlations. For **a**: n=10 mock-treated young adult mice, n=6 IAV-infected young adult mice, n=8 mock-treated aged mice, n=5 IAV-infected aged mice at 2 dpi, n= 6 IAV-infected aged mice at 4 dpi, n=6 IAV-infected aged mice at 7 dpi, n=4 IAV-infected aged mice at 14 dpi and n=3 IAV-infected aged mice at 28 dpi. For **b**: n=7 animals per group except n=4 aged mice at 28 dpi. For **a** and **b**: Data are expressed as the mean \pm SEM. Groups were compared in a two-sided Mann-Whitney test; # indicates the *P* values for the comparison of young adults and aged adults (the effect of age: #*P* \leq 0.05 and ###*P* \leq 0.001), and * indicates the *P* values for the comparison of mock-treated and influenza-infected groups (the effect of infection: **P* \leq 0.05, ***P* \leq 0.01 and ****P* \leq 0.0001). For intergroup differences, the threshold for statistical significance was set to *P* \leq 0.05.

Résultats

Supplementary Figure S4 - Influenza infection induced changes in gut microbiota only in young adult mice.

(a) IL-6 and IL-23 concentrations (pg/mL) in the blood of mock-treated young adult and aged mice (n=7 animals per group). (b) Relative abundances of the phyla *Bacillota*, *Pseudomonadota* and *Actinomycetota* in the gut microbiota of mock-treated and influenza-infected (4, 7, 14 and 28 dpi) young adult mice and aged mice. (c) Relative abundances of the families *Oscillospiraceae*, *Rikenellaceae*, *Clostridiaceae*, *Akkermansiaceae* and *Peptostreptococcaceae* in the gut microbiota of mock-treated and influenza-infected (4, 7, 14 and 28 dpi) young adult mice and aged mice. (d) Relative abundance of the genus *Faecalibaculum* in the gut microbiota of mock-treated and influenza-infected (4, 7, 14 and 28 dpi) young adult mice and aged mice. Data are expressed as the mean \pm SEM, n=7 animals per group, except n=4 aged mice at 28 dpi. Groups were compared in a two-sided Mann-Whitney test; # indicates the *P* values for the comparison of young adults and aged adults (the effect of age: #*P* \leq 0.05, ##*P* \leq 0.01 and ###*P* \leq 0.001), and * indicates the *P* values for the comparison of mock-treated and IAV-infected groups (the effect of infection: **P* \leq 0.05, ***P* \leq 0.01 and ****P* \leq 0.0001). For intergroup differences, the threshold for statistical significance was set to *P* \leq 0.05.

Supplementary Figure S5 - Influenza infection impacts virus-sensing and inflammation in the white adipose tissue of young adult and aged mice.

(a) mRNA expression levels (RT-qPCR assay) of *RigI* and *Mda5* in the SCAT from mock-treated and influenza-infected young adult mice and aged mice. (b) mRNA expression levels (RT-qPCR assay) of *RigI* and *Mda5* in the VAT from mock-treated and influenza-infected young adult mice and aged mice. (c) mRNA expression levels (RT-qPCR assay) of *Il1b* and

Résultats

Il6 in the SCAT from mock-treated and influenza-infected young adult mice and aged mice.

(d) mRNA expression levels (RT-qPCR assay) of *Il1b* and *Il6* in the VAT from mock-treated and influenza-infected young adult mice and aged mice. Data are expressed as the mean \pm SEM (n=10 mock-treated young adults, n=6 IAV-infected young adults at 2, 4, 7, 14, 28 dpi, n=8 mock-treated aged adults, n=5 IAV-infected aged adults at 2 dpi, n=6 IAV-infected aged adults at 4 and 7 dpi, n=4 IAV-infected aged adults at 14 dpi and n=3 IAV-infected aged adults at 28 dpi). Relative expression is presented as $2^{-\Delta\Delta CT}$. Data were normalized to *Eef2* housekeeping gene expression levels and expressed relative to the expression obtained in the samples from mock-treated young adult mice. Groups were compared in a two-sided Mann-Whitney test; # indicates the *P* values for the comparison of young adults and aged adults (the effect of age: #*P* \leq 0.05 and ##*P* \leq 0.01), and * indicates the *P* values for the comparison of mock-treated and influenza-infected groups (the effect of infection: **P* \leq 0.05, ***P* \leq 0.01 and ****P* \leq 0.001). For intergroup differences, the threshold for statistical significance was set to *P* \leq 0.05.

Supplementary Figure S6 - Impact of aging and influenza infection on SCAT and VAT.

(a) Superplots showing the size of individual adipocytes, as well as the mean values (μm^2) in the SCAT and VAT from mock-treated young adult mice (left) and aged mice (right). Individual values are shown and data are also expressed as the mean \pm SEM. Groups were compared in a two-sided Mann-Whitney test; * indicates the *P* values for the comparison of SCAT and VAT (*****P* \leq 0.0001). For intergroup differences, the threshold for statistical significance was set to *P* \leq 0.05. **(b)** Representative photomicrographs of the SCAT from influenza-infected young adult mice and aged mice (H&E staining) at 7 dpi.

Supplementary Figure S7 - Impact of aging and influenza infection on lung immune cell composition.

(a) Gating strategy for alveolar macrophages. Not shown on the strategy: isolated lungs cells were first gated on size, singularity, positive expression of CD45. Live/Dead staining was used to discriminate the live cells. Next, F4/80 positive cells were selected. Alveolar macrophages were gated on a Siglec-F and CD11c dot plot. (b) Frequency of NK cells, NKT cells, CD4⁺ and CD8⁺ T cells among CD45⁺ Live cells in the lungs from mock-treated young adult mice and aged mice. (c) Frequencies of alveolar macrophages, NK cells and NKT cells among CD45⁺ cells in the lungs from mock-treated and influenza-infected young adult mice and aged mice. (d) Frequencies of CD4⁺ and CD8⁺ T cells among CD45⁺ cells in the lungs from mock-treated and influenza-infected young adult mice and aged mice. Data are expressed as the mean \pm SEM (n=7 mice in all groups, except n=4 aged mice at 28 dpi). Groups were compared in a two-sided Mann-Whitney test; # indicates the *P* values for the comparison of young adults and aged adults (the effect of age: #*P* \leq 0.05, ##*P* \leq 0.01 and ###*P* \leq 0.001) and * indicates the *P* values for the comparison of mock-treated and influenza-infected groups (the effect of infection: **P* \leq 0.05, ***P* \leq 0.01 and ****P* \leq 0.001). For intergroup differences, the threshold for statistical significance was set to *P* \leq 0.05. The general gating strategy is shown Supplementary Figure S2.

Legends to Supplementary Tables

Supplementary Table 1 - Sequences of the forward and reverse primers. Primers were designed using the Primer ExpressTM v3 software. *Gapdh*: glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase, *Eef2*: eukaryotic translation elongation factor 2, *Cd(3e-4-8a)*: cluster of differentiation, *Tnfa*: tumor necrosis factor alpha, *Il1b*: interleukin-1 beta, *Il10*: interleukin-10, *Il6*: interleukin-6, *Tlr3*: toll-like receptor 3, *RigI*: retinoic acid-inducible gene I, *Mda5*: melanoma differentiation-associated protein 5, *Mx1*: Mx dynamin like GTPase 1, *Rsad2* (aka Viperin): radical S-adenosyl methionine domain containing 2, *Isg20*: interferon stimulated exonuclease gene 20, *Scd1*: stearyl-CoA desaturase-1, *Lipe*: lipase E, *Cpt1a*: carnitine palmitoyltransferase 1A, *Pnpla2* (Atgl): patatin-like phospholipase domain containing 2, *Mgl*: monoglyceride lipase, *Glut4*: glucose transporter type 4, *Me2*: malic enzyme 2, *Cdkn2a (p16)*: cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, *Cdkn1a (p21)*: cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, *Pai-1*: plasminogen activator inhibitor-1, *Spp1* (aka osteopontin): secreted phosphoprotein.

Supplementary Table 2 - Descriptive statistics of adipocyte size frequency distribution in the SCAT. The mean adipocyte sizes in the (inguinal) SCAT of young adult and aged mice at days 0 (mock), 7 and 28 after IAV infection were compared in a two-sided Mann-Whitney test. For intergroup differences, the threshold for statistical significance was set to $P \leq 0.05$. Values with superscripts symbols indicate significant differences (comparison of young adults with age adults (the effect of age): ##### $P \leq 0.0001$), and comparison of mock-treated and IAV-infected groups (the effect of infection): **** $P \leq 0.0001$.

Supplementary Table 3 - Descriptive statistics of adipocyte size frequency distribution in the VAT. The mean adipocyte sizes in the (epididymal) VAT of young adult and aged mice at

Résultats

days 0 (mock), 7 and 28 after IAV infection were compared in a two-sided Mann-Whitney test. For intergroup differences, the threshold for statistical significance was set to $P \leq 0.05$. Values with superscripts symbols indicate significant differences (comparison of young adults with age adults (the effect of age): # $P \leq 0.05$, ##### $P \leq 0.0001$), and comparison of mock-treated and influenza-infected groups (the effect of infection): **** $P \leq 0.0001$.

Supplementary Table 4 - Frequency of immune cells among CD45⁺ Live cells in the lungs from young adult and aged adult mice during influenza infection. Cells was characterized by flow cytometry (see the general Gating strategy Supplementary Figure S2, and the Gating strategy for alveolar macrophages Supplementary Figure S7a). Groups were compared in a two-sided Mann-Whitney test; # indicates the P values for the comparison of young adult mice and aged adult mice (the effect of age: # $P \leq 0.05$ and ## $P \leq 0.01$) and * indicates the P values for the comparison of mock-treated and influenza-infected groups (the effect of infection: * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$ and *** $P \leq 0.001$).

Résultats

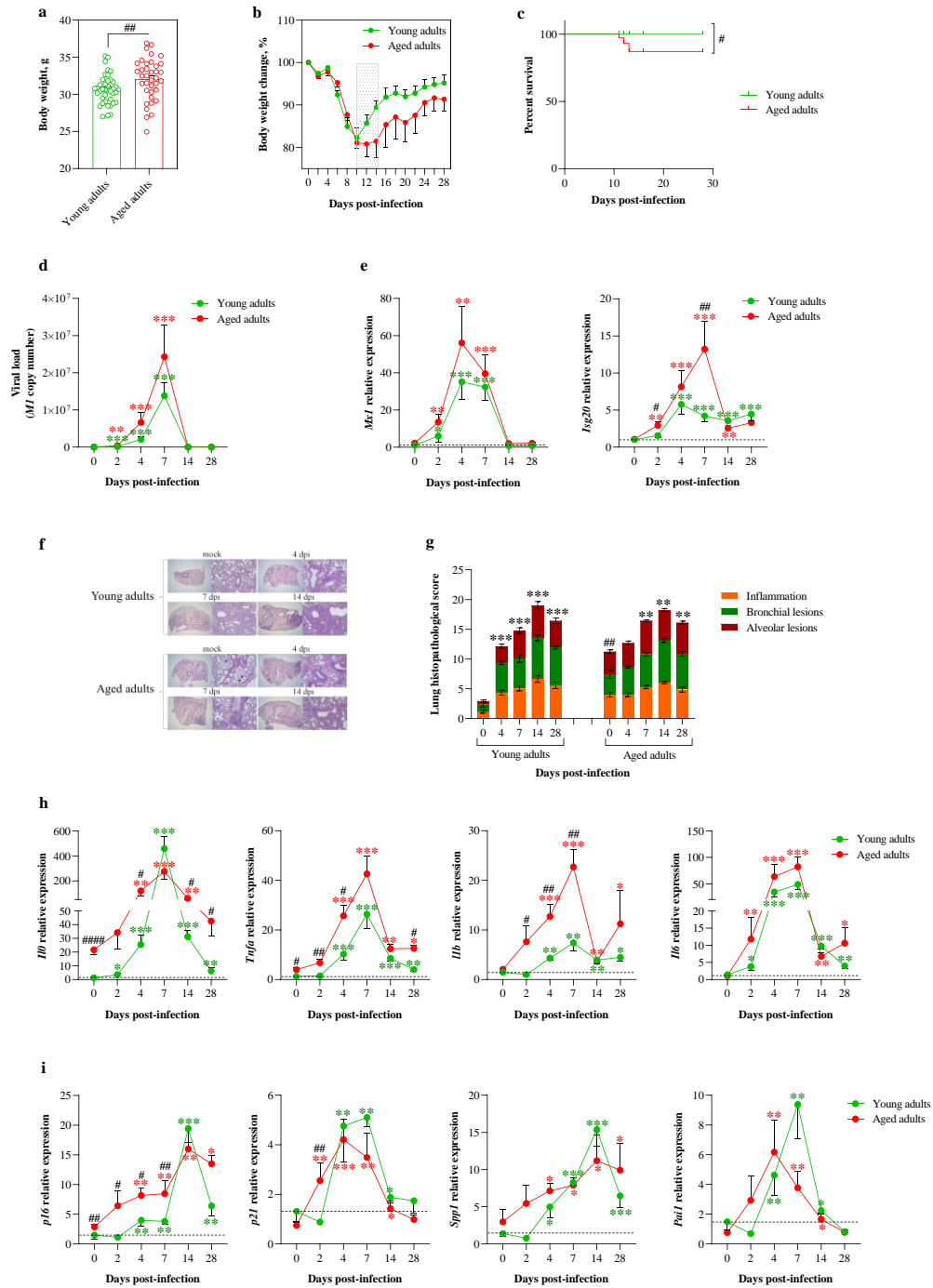


Figure 1

Influenza infection is more severe in aged mice than in young adult mice

Résultats

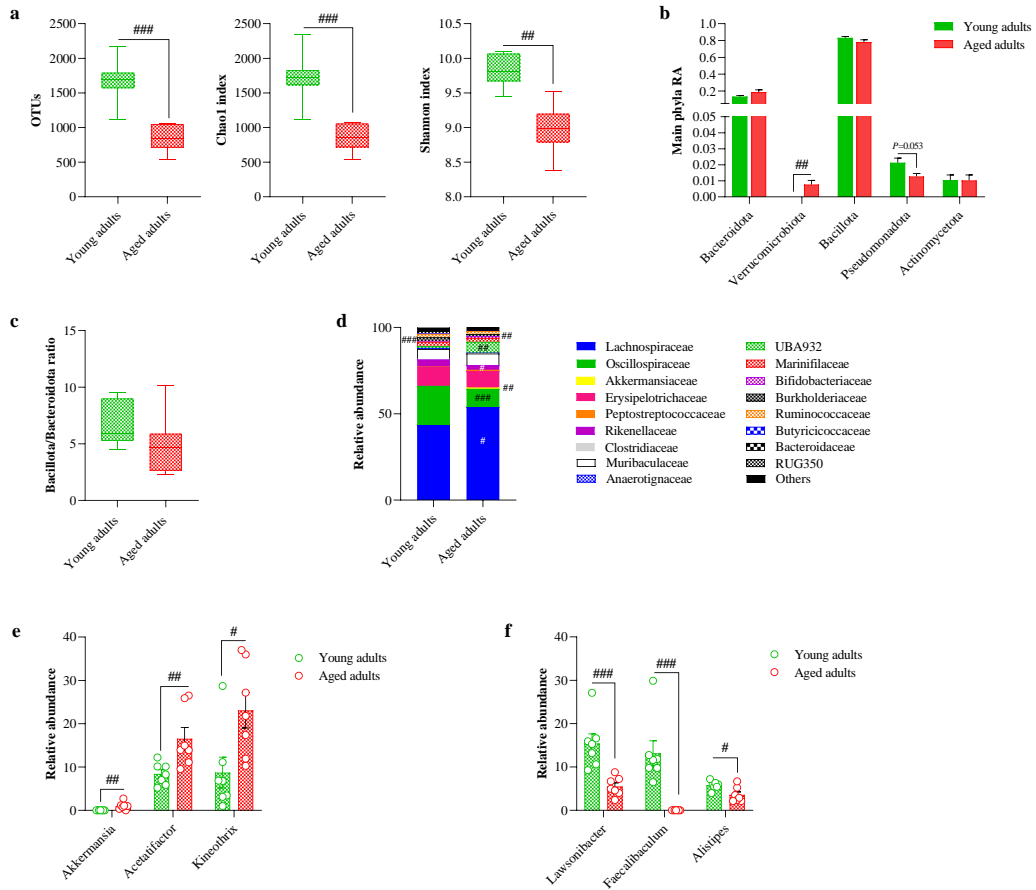


Figure 2

Aging induced changes in gut microbiota diversity and composition

Résultats

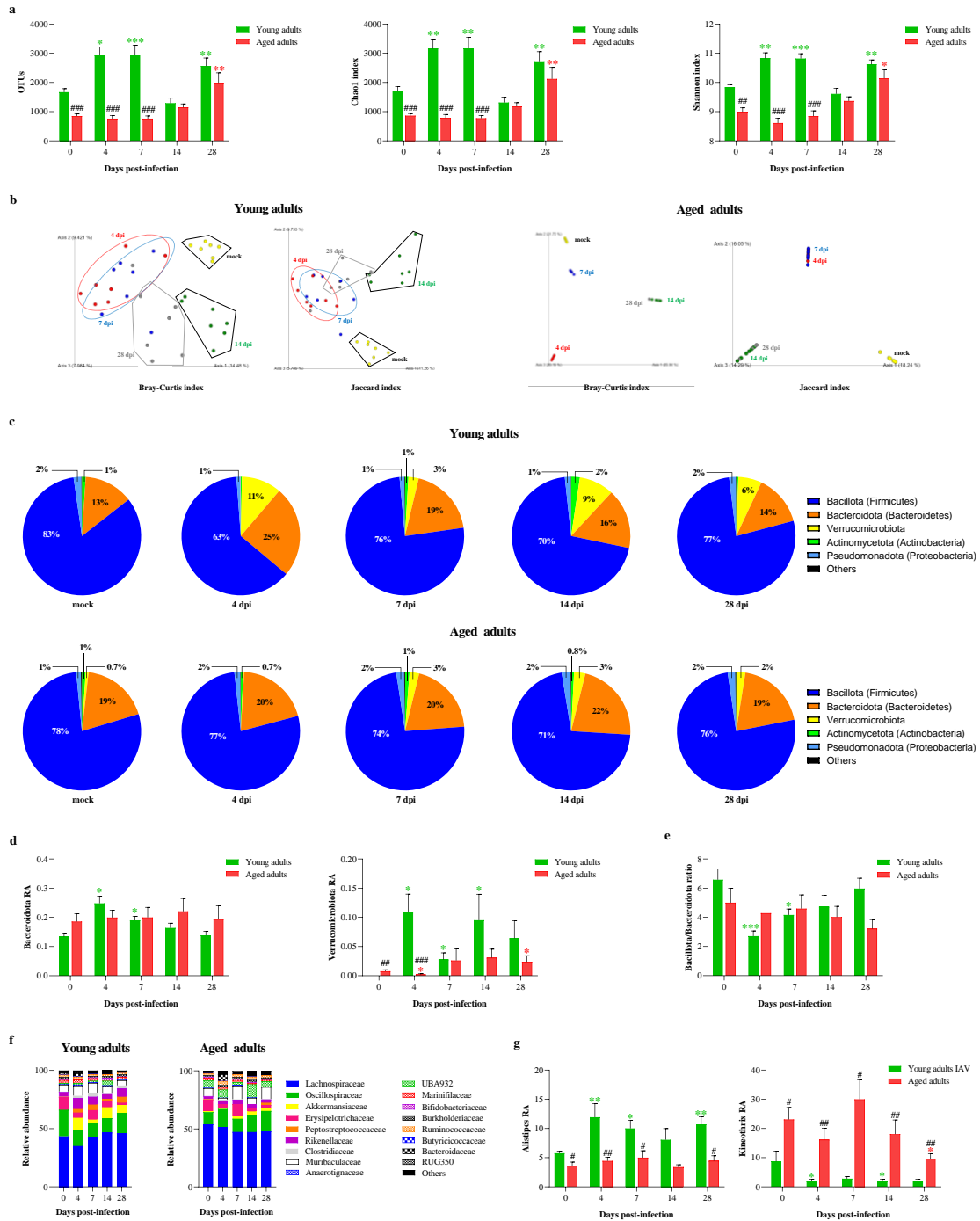


Figure 3

Influenza infection alters gut microbiota composition only in young adult mice

Résultats

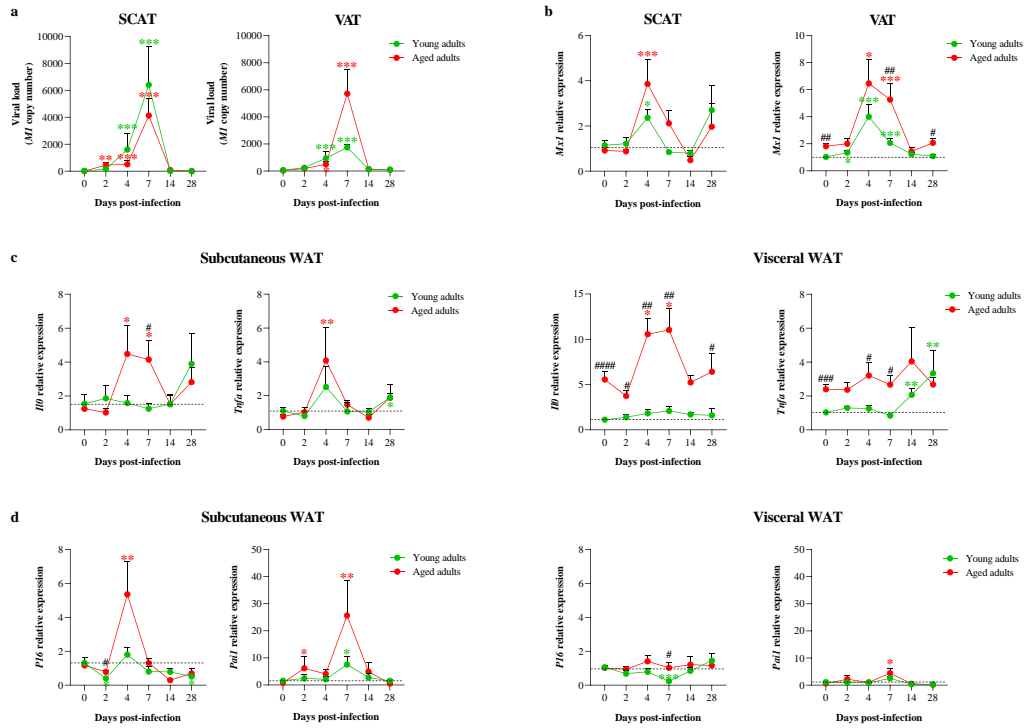


Figure 4

Influenza-infection-induced anti-viral response and inflammation in the white adipose tissue differentiate aged mice from young adult mice

Résultats

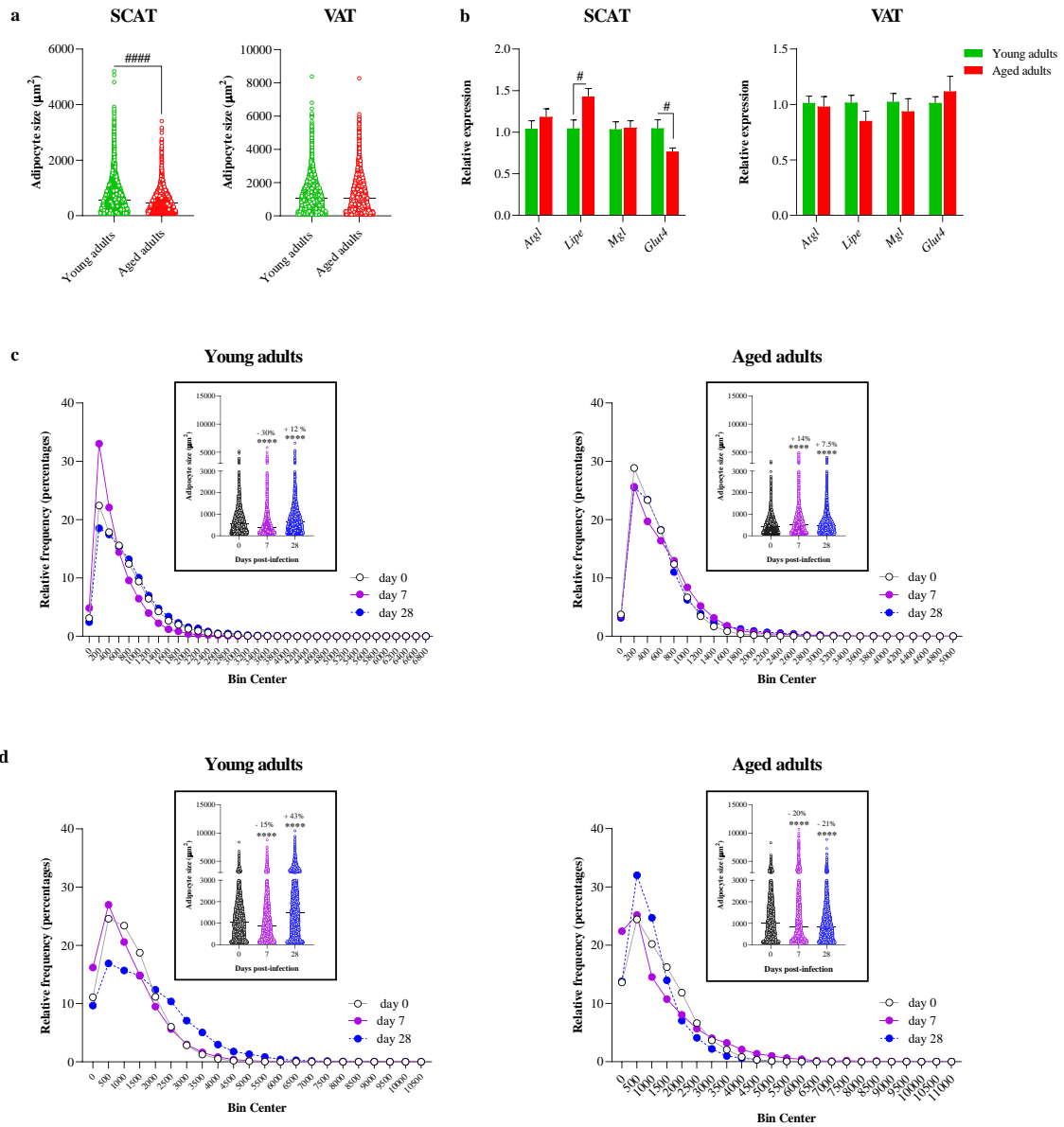


Figure 5

Influenza infection induces changes in adipocyte size in SCAT and VAT depots in young adult and aged mice

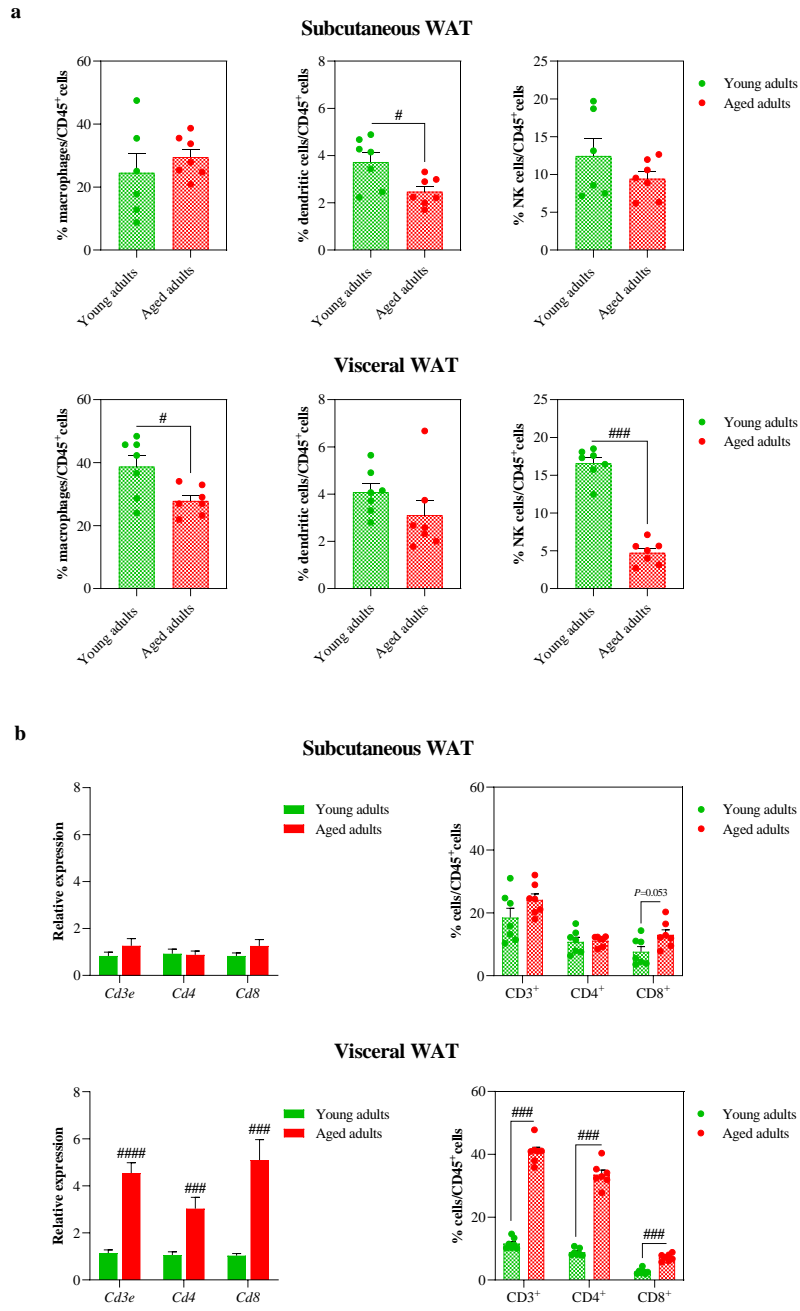


Figure 6

Ageing-related changes in white adipose tissue immune cell composition

Résultats

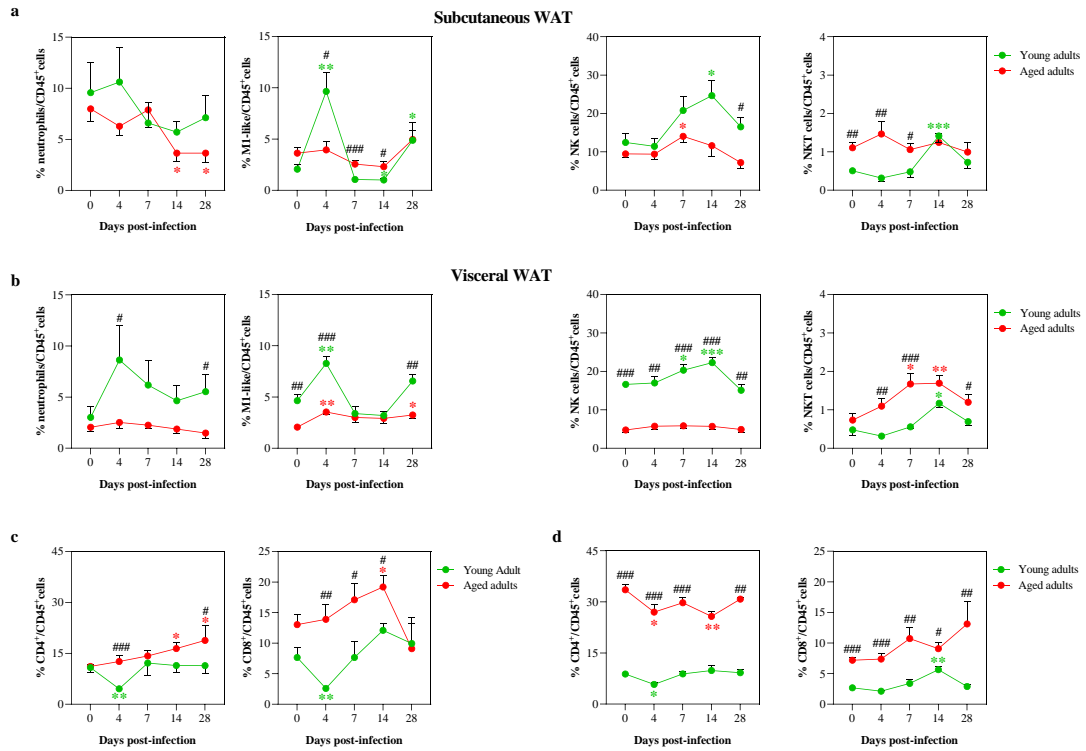
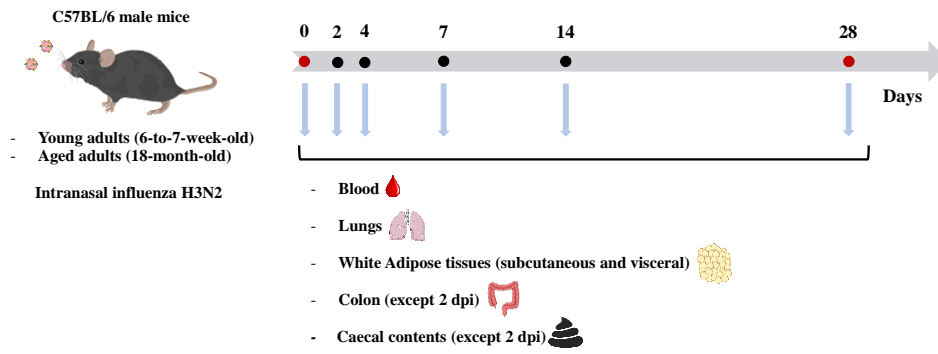


Figure 7

Influenza-infection-induced changes in adipose immune cells composition

differentiate aged mice from young adult mice

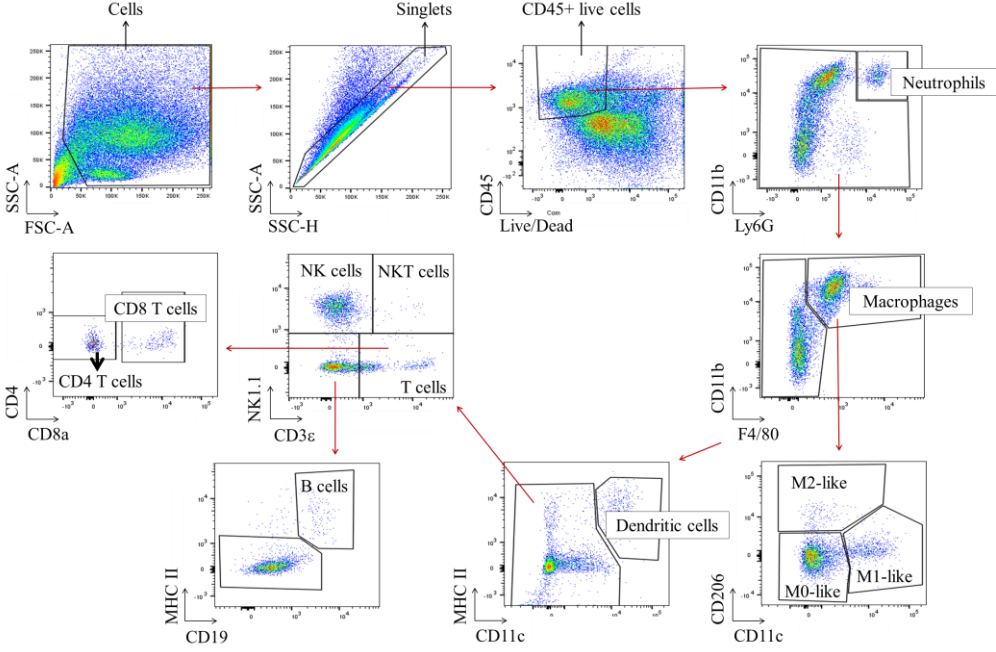
Résultats



Supplementary Figure S1

Study design

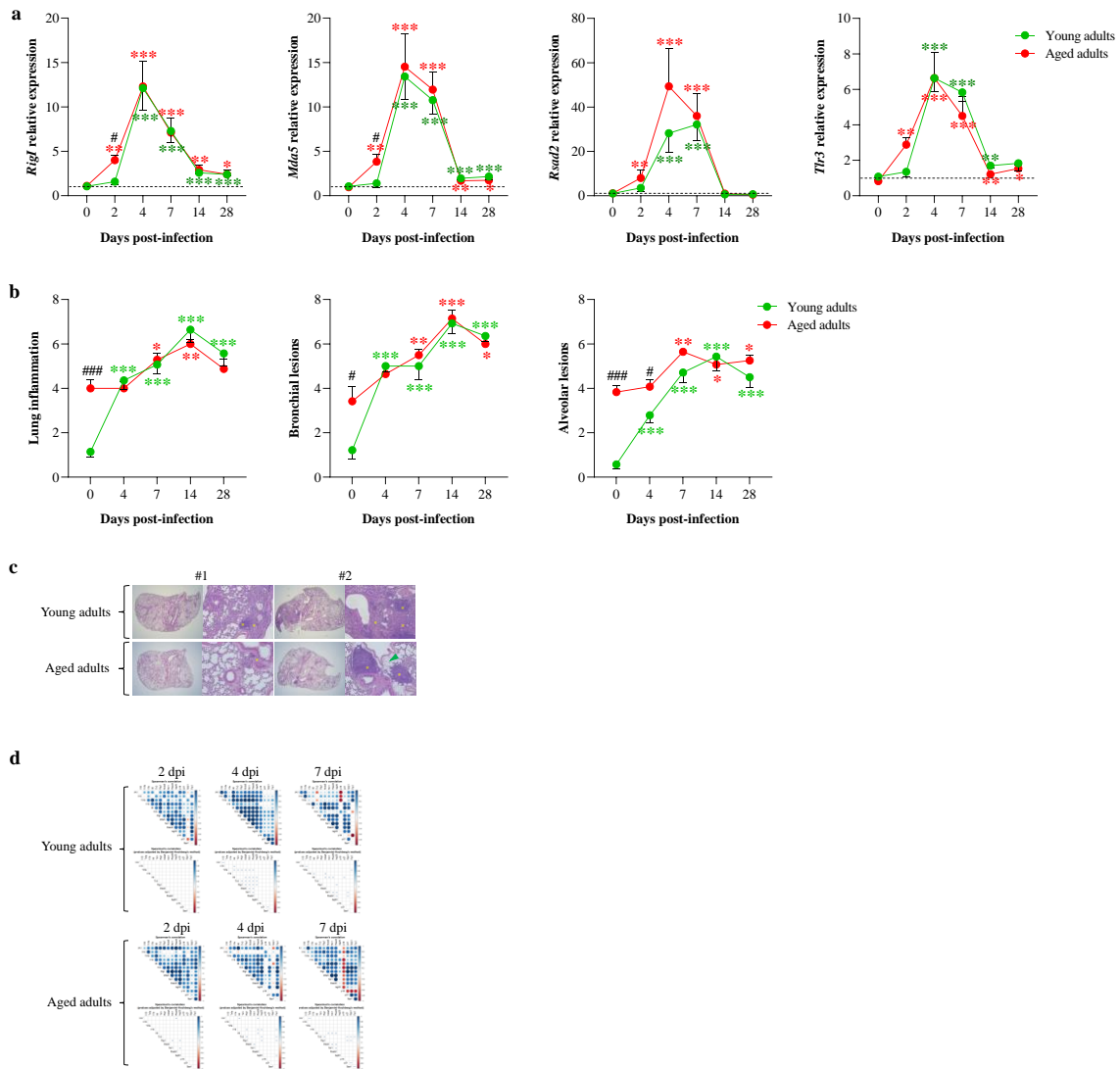
Résultats



Supplementary Figure S2

Flow cytometry gating strategy

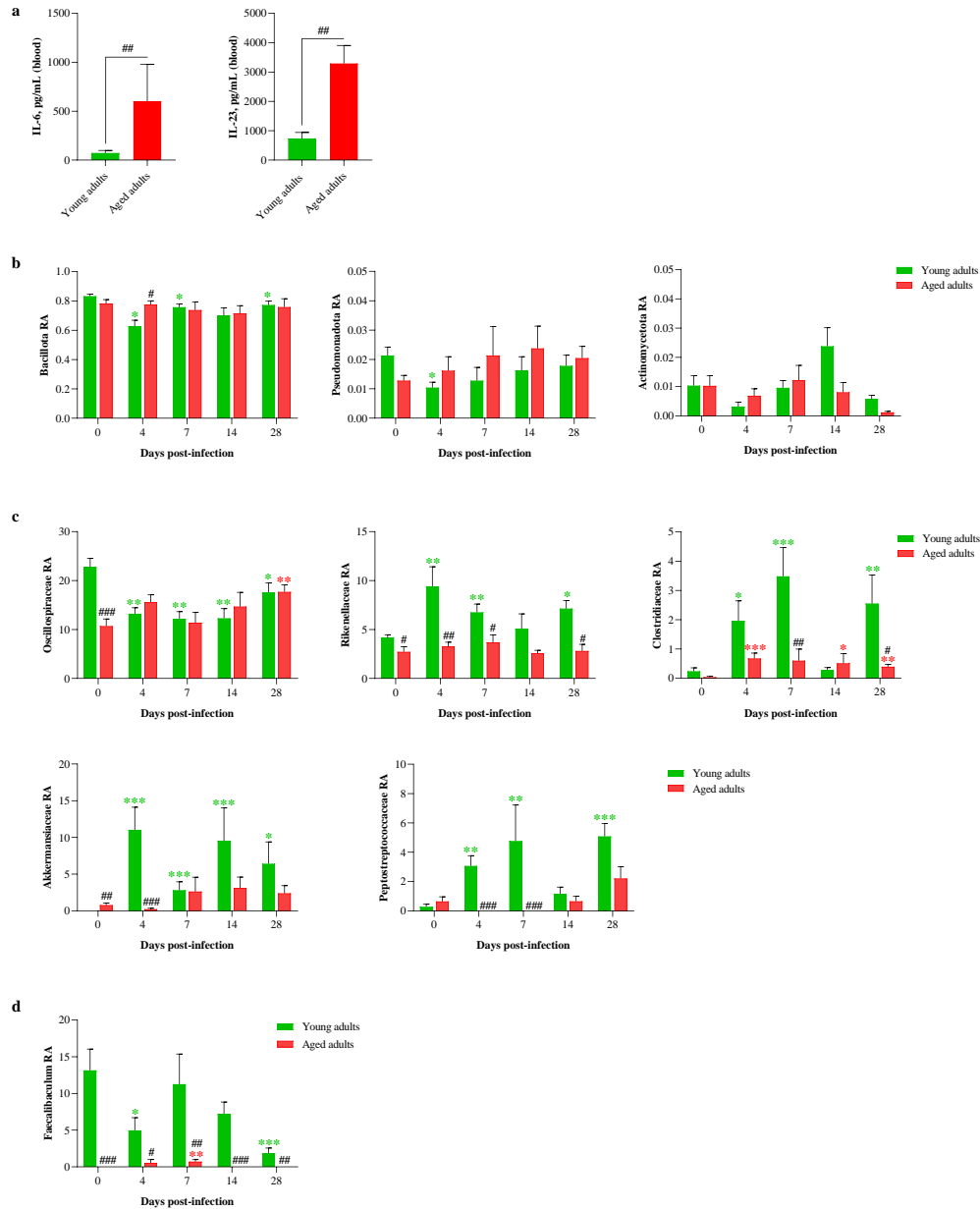
Résultats



Supplementary Figure S3

Influenza infection is more severe in the lungs of aged mice

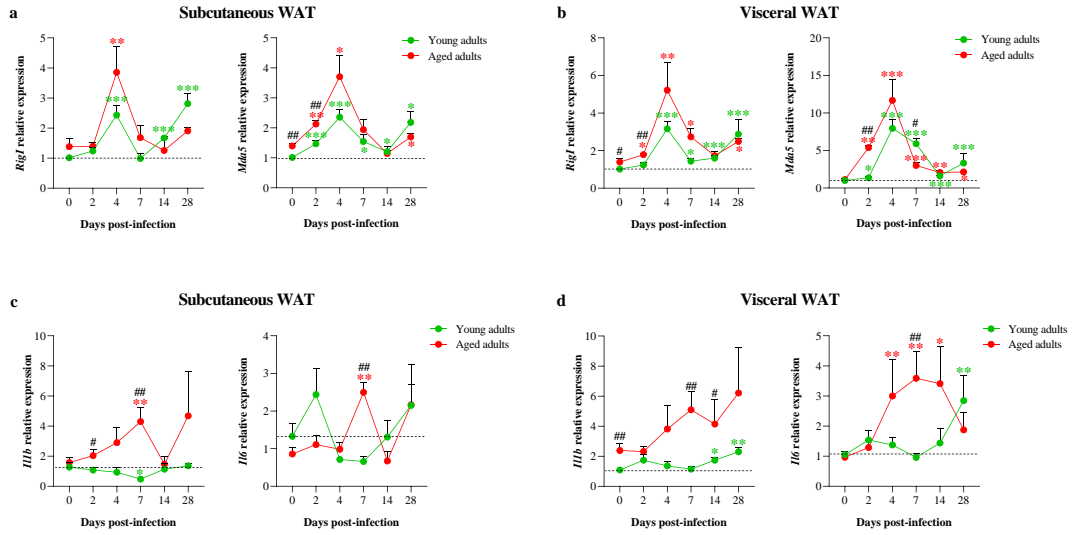
Résultats



Supplementary Figure S4

Influenza infection induced changes in gut microbiota only in young adult mice

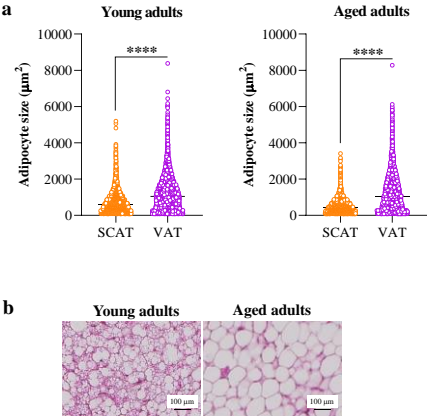
Résultats



Supplementary Figure S5

Influenza infection impacts virus-sensing and inflammation

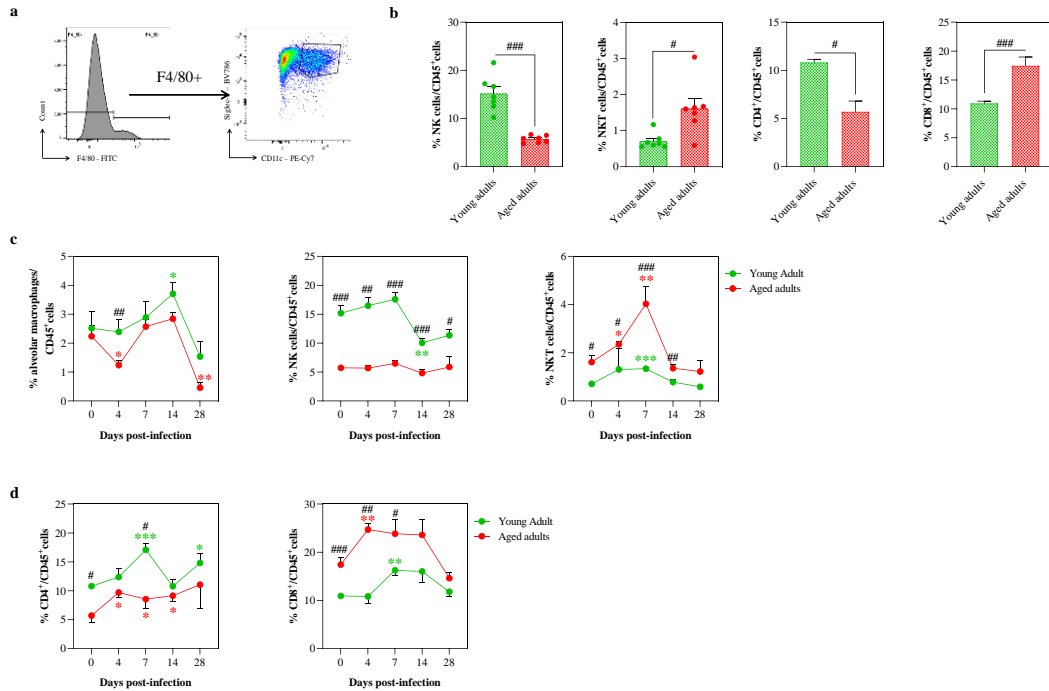
in the white adipose tissue of young adult and aged mice



Supplementary Figure S6

Impact of aging and influenza infection on SCAT and VAT

Résultats



Supplementary Figure S7

Impact of aging and influenza infection on lung immune cell composition

Résultats

Genus (%)	mock	4 dpi	7 dpi	14 dpi	28 dpi
Lawsonibacter	15.43 ± 5.83	8.46* ± 4.02	9.87 [°] ± 3.01	10.54 ± 6.79	13.04 ± 2.80
Akkermansia	0.004 ± 0.01	13.88*** ± 9.93	4.16*** ± 4.54	13.83*** ± 15.84	9.80* ± 12.02
Acetatifactor	8.41 ± 2.55	4.41* ± 3.03	5.72 ± 2.59	7.10 ± 3.46	8.07 ± 3.02
Faecalibaculum	13.15 ± 7.65	4.97* ± 4.58	11.27 ± 10.82	7.22 ± 4.23	1.82*** ± 1.99
Romboutsia	0.39 ± 0.62	3.99** ± 2.36	6.52** ± 8.49	1.88 ± 2.00	7.41*** ± 2.92
Alistipes	5.76 ± 0.98	11.94** ± 6.07	10.01* ± 3.65	8.08 ± 5.04	10.69** ± 3.41
Kineothrix	8.72 ± 9.41	1.87* ± 2.09	2.78 ± 1.78	1.82 [°] ± 2	2.07 ± 1.37
14-2	1.63 ± 0.68	4.90* ± 2.91	4.31** ± 2.27	1.20 ± 0.85	1.78 ± 1.06
UMGS1872	9.52 ± 2.65	4.48** ± 1.31	4.31 [°] ± 3.49	4.49* ± 3.14	7.24 ± 2.83
Anaerosacchariphilus	2.16 ± 0.66	4.50 ± 2.85	2.58 ± 1.43	2.80 ± 1.83	4.61 ± 3.04
Clostridium	0.33 ± 0.41	2.51* ± 2.26	4.84*** ± 3.31	0.43 ± 0.34	3.72** ± 3.66
UBA7173	1.66 ± 1.01	5.39** ± 2.77	4.68** ± 1.86	3.41 ± 1.97	2.10 ± 1.40
Lacrimispora	2.33 ± 1.64	3.26 ± 1.97	2.96 ± 2.65	2.48 ± 1.95	3.01 ± 1.70
Anaerotignum	1.03 ± 0.38	0.97 ± 0.31	0.99 ± 0.40	1.16 ± 0.78	0.92 ± 0.31
RC9	1.25 ± 0.98	1.67 ± 1.20	1.67 ± 1.21	5.82 ± 6.10	0.57 ± 0.66
Odoribacter	3.67 ± 1.84	3.56 ± 1.72	3.35 ± 1.68	0.93* ± 1.15	3.05 ± 1.28
Sutterella	2.46 ± 1.17	1.04* ± 0.51	1.56 ± 1.60	1.83 ± 1.92	2.49 ± 1.66
Dubosiella	2.05 ± 1.56	0.93 ± 0.93	0.62 [°] ± 0.32	1.83 ± 2.30	1.62 ± 1.47
Muribaculum	1.28 ± 0.45	1.01 ± 0.56	1.52 ± 0.95	1.06 ± 1.25	0.80 ± 0.42
UBA9502	1.19 ± 0.70	1.36 ± 0.55	1.42 ± 0.27	1.27 ± 1.66	1.99 ± 0.50
Others	14.86 ± 3.77	13.34 ± 1.57	12.21 ± 1.79	17.76 ± 3.82	11.34 ± 1.37

Table 1

Impact of influenza infection on gut microbial genera in young adult mice

Résultats

Genus (%)	mock	4 dpi	7 dpi	14 dpi	28 dpi
Lawsonibacter	5.52 ^{###} ± 2.18	7.33 ± 3.24	4.55 [#] ± 3.25	4.63 ± 1.77	8.74 [#] ± 2.4
Akkermansia	1.01 ^{##} ± 0.86	0.3 ^{###} ± 0.4	3.45 ± 6.87	3.97 ± 4.81	3.95 ± 3.86
Acetatifactor	16.54 ^{##} ± 6.85	10.36 [#] ± 3.74	8.13 ^{**} ± 3.24	8.99 ± 4.93	13.61 [#] ± 2.75
Faecalibaculum	0 ^{###} ± 0	0.55 [#] ± 1.18	0.72 ^{**.#} ± 0.68	0 ^{###} ± 0	0 ^{##} ± 0
Romboutsia	0.89 ± 1.14	0 ^{###} ± 0	0 ^{###} ± 0	0.84 ± 1.11	3.56 ± 2.33
Alistipes	3.58 [#] ± 1.74	4.44 ^{###} ± 1.72	5 [#] ± 3.16	3.38 ± 1.06	4.46 [#] ± 1.72
Kineothrix	23.08 [#] ± 10.79	16.18 ^{##} ± 10.41	29.96 [#] ± 17.75	18.08 ^{##} ± 12.74	9.68 ^{*.#} ± 3.45
14-2	1.19 ± 0.75	1.07 ^{##} ± 0.81	1.08 ^{###} ± 0.77	2.31 ± 1.23	3.45 ± 2.34
UMGS1872	3.58 ^{##} ± 2.74	8.42 ^{**.#} ± 3.08	4.74 ± 2.62	8.8 ± 6.53	8.58 [*] ± 2.47
Anaerosacchariphilus	1.73 ± 0.6	2.24 ± 1.16	0.88 ^{*.#} ± 0.51	1.65 ± 0.63	1.81 ± 0.63
Clostridium	0.05 ± 0.1	0.91 ^{***} ± 0.62	0.76 ^{##} ± 1.31	0.75 [*] ± 1.34	0.65 ^{**.#} ± 0.19
UBA7173	0.41 ^{##} ± 0.65	0.13 ^{###} ± 0.23	1.44 [#] ± 1.59	1.98 [*] ± 2.08	0.5 [#] ± 0.3
Lacrimispora	0.9 ± 0.77	2.52 [*] ± 1.08	0.45 ^{##} ± 0.58	1.6 ± 1.19	3.52 ± 2.64
Anaerotignum	0.63 ± 0.55	0.4 [#] ± 0.32	0.76 ± 0.2	0.84 ± 0.48	0.37 [#] ± 0.28
RC9	8.26 ^{##} ± 5.04	9.4 ^{##} ± 5.37	3.17 [*] ± 2.53	14.72 ^{*.#} ± 7.7	7.2 [#] ± 3.7
Odoribacter	3.01 ± 1.27	2.96 ± 2.68	2.49 ± 1.77	1.58 ± 1.16	1.8 ± 1.06
Sutterella	1.06 [#] ± 0.66	1.45 ± 1.05	1.1 ± 1.06	2.29 ± 2.29	3 ^{**} ± 0.65
Dubosiella	0.79 ± 0.93	0.13 ± 0.22	0.05 ^{*.#} ± 0.08	0.1 ^{*.#} ± 0.12	0.32 [#] ± 0.48
Muribaculum	0.33 ^{###} ± 0.5	0.1 ^{###} ± 0.1	1.28 [*] ± 0.96	0.16 ± 0.13	0.96 ± 1.55
UBA9502	1.33 ± 0.66	1.69 ± 0.93	1.02 ± 0.75	0.88 ± 0.76	2.22 [*] ± 0.68
Others	26.1 ^{##} ± 6.4	29.42 ^{###} ± 6.06	28.84 ^{##} ± 19.01	22.4 ± 4.44	21.61 ^{##} ± 1.3

Table 2

Impact of influenza infection on gut microbial genera in aged mice

Résultats

	Young adults					Aged adults				
	mock	4 dpi	7 dpi	14 dpi	28 dpi	mock	4 dpi	7 dpi	14 dpi	28 dpi
Neutrophils	9.57	10.61	6.60	5.71	7.12	7.98	6.28	7.88	3.66*	3.66*
Macrophages	21.40	44.31*	21.87	18.37	26.59	29.54	26.61##	21.89	19.49	37.04
M1-like macrophages	2.07	9.64**	1.05	1.01*	4.89*	3.62# ^{0.053}	3.94#	2.56###	2.30#	4.96
M2-like macrophages	5.86	3.81	1.24	0.94	4.69	12.25	4.61***	4.34**.#	5.11*.#	9.25
M0-like macrophages	13.24	30.33**	19.44	16.31	17.36	13.18	17.61##	14.61	11.76	18.61
Dendritic cells	3.73	2.82	2.43 ^{0.053}	2.78	3.21	2.48#	2.66*	3.91**.#	2.55	2.06
NK cells	12.46	11.44	20.79	24.64*	16.50	9.45	9.39	14.05 ^{0.053}	11.59	7.20#
NKT cells	0.51	0.32	0.48	1.41***	0.73	1.11##	1.47##	1.06#	1.24	0.99
B cells	30.10	12.92	14.97	17.72	15.06	12.60	8.79	5.07**.#	15.99	14.26
T cells	18.50	7.19**	19.90	23.53	21.52	24.17	30.27###	31.35	35.68*.#	29.08
CD4 ⁺ T cells	10.81	4.54**	8.95	11.41	9.18	11.14	12.59###	14.21#	16.42*	18.80*.#
CD8 ⁺ T cells	7.66	2.59**	7.65	12.10	9.95	13.02	17.62###	17.10#	19.18*.#	14.62

Table 3

**Frequency of immune cells among CD45⁺ Live cells in the SCAT
from young adult and aged adult mice during influenza infection.**

Résultats

	Young adults					Aged adults				
	mock	4 dpi	7 dpi	14 dpi	28 dpi	mock	4 dpi	7 dpi	14 dpi	28 dpi
Neutrophils	3.02	8.63	6.18	4.64	5.53	2.06	2.52 [#]	2.26	1.88	1.48
Macrophages	38.77	44.22	30.82	30.95	42.84	27.88 [#]	27.38	24.89	35.99 [*]	28.99
M1-like macrophages	4.65	8.27 ^{**}	3.39	3.20	6.56	2.06 ^{##}	3.54 ^{**}	3.00	2.92	3.25 [*]
M2-like macrophages	7.47	3.27 [*]	3.13	7.01	7.50	9.21	5.08 ^{**}	7.50 ^{*,##}	8.51	6.81
M0-like macrophages	26.08	32.33	23.95	20.31	28.23	16.19 [#]	18.40 [#]	13.95 [#]	24.18 [*]	18.53
Dendritic cells	4.09	2.62 [*]	4.63	3.83	4.71	3.11	1.60 [*]	3.80	2.68	3.22
NK cells	16.60	16.97	20.31 [*]	22.27 ^{***}	15.09	4.75 ^{###}	5.73 ^{##}	5.84 ^{###}	5.70 ^{###}	4.88 ^{##}
NKT cells	0.48	0.32	0.56	1.17 [*]	0.69	0.73	1.10 ^{##}	1.67 ^{*,###}	1.69 ^{**}	1.20 [#]
B cells	5.88	2.43 [*]	3.35	4.41	4.63	6.66	5.70 ^{##}	4.02	7.40 [#]	5.26
T cells	11.59	7.95 [*]	12.31	15.58	12.14	40.84 ^{###}	34.53 ^{###}	40.54 ^{###}	34.93 ^{*,###}	43.99 ^{##}
CD4 ⁺ T cells	8.82	5.76 [*]	8.86	9.84	9.21	33.53 ^{###}	27.00 [*]	29.73	25.76 ^{**}	30.82
CD8 ⁺ T cells	2.68	2.13	3.39	5.64 ^{**}	2.89	7.19 ^{###}	7.37 ^{###}	10.73 ^{##}	9.07 [#]	13.11 ^{##}

Table 4

**Frequency of immune cells among CD45⁺ Live cells in the VAT
from young adult and aged adult mice during influenza infection.**

Genes	Sequences	
<i>Gapdh</i>	Forward	5' GCAAAGTGGAGATTGTTGCCA 3'
	Reverse	5' GCCTTGACTGTGCCGTTGA 3'
<i>Eef2</i>	Forward	5' CACAACATGCGCGTCATGA 3'
	Reverse	5' AGACTTAGCCAGCCGCTTCAG 3'
<i>Cd3e</i>	Forward	5' AACACGTA CTGTACTGAAAGCTC 3'
	Reverse	5' GATGATTATGGCTACTGCTGTCA 3'
<i>Cd8a</i>	Forward	5' CGTGTCCCTCATGGCAGAA 3'
	Reverse	5' AACAAGATAACGTGGGACGAGAA 3'
<i>Cd4</i>	Forward	5' CCTTAGGTTGGACATGGAGAGAA 3'
	Reverse	5' CCCCTTGACAGAGTGCAAACA 3'
<i>Tnfa</i>	Forward	5' ACGGCATGGATCTCAAAGAC 3'
	Reverse	5' AGATAGCAAATCGGCTGACG 3'
<i>Il1b</i>	Forward	5' TTGACGGACCCAAAAGATG 3'
	Reverse	5' AGAAGGTGCTCATGTCTCA 3'
<i>Il6</i>	Forward	5' AGCCTCCGACTTGTGAAGTG 3'
	Reverse	5' CTGATGCTGGTGACAACCAC 3'
<i>Il10</i>	Forward	5' CCAGTCGCCAGAGCCACAT 3'
	Reverse	5' GCTTCTCTGCCTGGGGCATC 3'
<i>Tlr3</i>	Forward	5' CCAGCTATGTACGTGTGGGA 3'
	Reverse	5' CCAGCAGAAGAGACACAACA 3'
<i>Rig1</i>	Forward	5' TGCAGAAATACAACGATGCA 3'
	Reverse	5' GCTCGGTCTCATCGAATGCTG 3'
<i>Mda5</i>	Forward	5' TGATGCACTATTCCAAGAATAACA 3'
	Reverse	5' TCTGTGAGACGAGTTAGCCAAG 3'
<i>Mx1</i>	Forward	5' TGCAGAGGTGACAGGACATC 3'
	Reverse	5' GGCAGTTTGACCATCTCTGAA 3'
<i>Rsad2 (Vip)</i>	Forward	5' TGCTGGCTGAGAATAGCATTAGG 3'
	Reverse	5' GCTGAGTGTGTTCCCATCT 3'
<i>Isg20</i>	Forward	5' ACAAGTACATCCGACCCGAGG 3'
	Reverse	5' GCCTTTCAGAAGCTGCAGGA 3'
<i>Scd1</i>	Forward	5' CTCAGAAACACACGCCGACC 3'
	Reverse	5' TTCCGCCCTTCTCTTTGACAG 3'
<i>Lipe</i>	Forward	5' GCATTGTGCCCTGCTCGGTT 3'
	Reverse	5' CAGTGACGCAGAGGTTGCCG 3'
<i>Cpt1a</i>	Forward	5' CAGCATTCTTCGTGACGTTGG 3'
	Reverse	5' TCGAAACATCTACCATGCAGCA 3'
<i>Pnpla2(Atgl)</i>	Forward	5' GGCCTACTGAACCAACCCAA 3'
	Reverse	5' GAAGGCAGATGGTCACCCAA 3'
<i>Mgl</i>	Forward	5' AATCCGGAATCTGCATCGACT 3'
	Reverse	5' AACCTCCGACTTGTTCGAGAC 3'
<i>Glut4</i>	Forward	5' AGGGCTGCAAAGCGTAGGTA 3'
	Reverse	5' TGGTCAGAAGCTTTCGGGTTT 3'
<i>Me2</i>	Forward	5' GGATACAGCCCAGAAAGTGC 3'
	Reverse	5' TCGCTTCTGATACAAGCCATA 3'
<i>Cdkn2a (p16)</i>	Forward	5' GCTCTGGCTTTCGTGAACATGT 3'
	Reverse	5' TTGAGCAGA AGAGCTGCTACGT 3'
<i>Cdkn1a (p21)</i>	Forward	5' GCAAAGTGTGCCGTTGTCTCT 3'
	Reverse	5' CAAAGTTCACCGTTCTCGG 3'
<i>Pai-1</i>	Forward	5' GACACCCTCAGCATGTTTCATC 3'
	Reverse	5' AGGGTTGCACTAAACATGTCAG 3'
<i>Spp1 (Osteopontin)</i>	Forward	5' TCCCTCGATGTCATCCCTGT 3'
	Reverse	5' ATCACATCCGACTGATCGGC 3'

Supplementary Table 1

Sequences of the forward and reverse primers

Résultats

	Young adults			Aged adults		
	mock	7 dpi	28 dpi	mock	7 dpi	28 dpi
Cells counted	15859	19587	15899	18432	18834	12392
Minimum	65.35	80.09	76.24	80.09	80.09	80.09
25% Percentile	295.37	210.15	345.34	243.15	262.37	269.74
Median	576.64	402.05	648.40	447.54	511.77	481.17
75% Percentile	971.32	710.55	1051.41	710.79	842.94	765.65
Maximum	5197.7	5828.24	6626.88	3407.95	4913.62	4108.89
Mean	709.63	525.91 ^{***}	786.92 ^{***}	520.70 ^{###}	623.23 ^{***}	608.88 ^{***}
Std. Deviation	544.93	436.17	600.93	357.18	488.44	500.02
Std. Error of mean	4.33	3.12	4.77	2.63	3.56	4.49
Lower 95% CI of	701.15	519.80	777.58	515.55	616.26	600.08
Upper 95% CI of	718.11	532.01	796.26	525.86	630.21	617.68

Supplementary Table 2

Descriptive statistics of adipocyte size frequency distribution in the SCAT

Résultats

	Young adults			Aged adults		
	mock	7 dpi	28 dpi	mock	7 dpi	28 dpi
Cells counted	25161	18137	10628	16508	13735	7966
Minimum	80.09	65.35	80.09	80.09	44.53	80.09
25% Percentile	528.7	386.8	706.4	473.8	279.7	416.4
Median	1049	898.6	1503	1033	826.8	817.2
75% Percentile	1665	1613	2499	1770	1864	1385
Maximum	8382	8780	10394	8278	10709	8875
Mean	1187	1125****	1755****	1221	1292****, #	1021****, ####
Std. Deviation	835.4	925.2	1340	921.2	1340	823.7
Std. Error of mean	5.267	6.870	12.99	7.169	11.43	9.229
Lower 95% CI of mean	1177	1112	1730	1207	1269	1003
Upper 95% CI of mean	1197	1139	1781	1235	1314	1039

Supplementary Table 3

Descriptive statistics of adipocyte size frequency distribution in the VAT

Résultats

	Young adults					Aged adults				
	mock	4 dpi	7 dpi	14 dpi	28 dpi	mock	4 dpi	7 dpi	14 dpi	28 dpi
Neutrophils	10.28	25.78	12.33	14.03	13.94	12.96	8.01 [#]	10.36	4.82 ^{**}	4.47 ^{*, #}
Macrophages	9.11	9.53	12.98	17.51 ^{**}	7.64	10.01	5.14 ^{**., ##}	10.97	12.64 ^{*, #}	8.90
Alveolar macrophages	2.51	2.39	2.89	3.71 [*]	1.53	2.24	1.24 ^{*, ##}	2.57	2.84	0.46 ^{**}
M1-like macrophages	2.05	2.53	3.74	4.53 ^{**}	1.62	2.14	1.28 ^{*, #}	2.84	3.77 [*]	0.62 ^{**}
M2-like macrophages	0.85	0.52	0.52	0.03 ^{***}	0.02 ^{***}	0.82	0.50	0.66	0.02 ^{***}	0.17 [*]
M0-like macrophages	5.80	6.20	8.69	12.83 [*]	5.95	6.61	3.19 ^{**., #}	7.18	8.74 [#]	8.06
Dendritic cells	1.44	0.73 ^{***}	1.73 [*]	1.47	1.11 [*]	1.50	0.79 ^{**}	1.87 [*]	1.39	0.87 ^{**}
NK cells	15.18	16.48	17.59	10.05 ^{**}	11.36	5.72 ^{###}	5.67 ^{##}	6.50 ^{###}	4.81 ^{###}	5.88 [#]
NKT cells	0.71	1.31	1.34 ^{***}	0.78	0.59	1.61 [#]	2.35 ^{*, #}	4.03 ^{**., #}	1.36 ^{##}	1.22
B cells	33.99	19.05 [*]	15.72 [°]	22.15 [°]	32.73	40.67	38.92 ^{##}	28.20	33.04	49.32 ^{##}
T cells	21.75	23.23	33.35 ^{***}	26.82	26.62	23.15	34.45 ^{**., ##}	32.41	32.74	25.32
CD4 ⁺ T cells	10.81	12.37	17.09 ^{***}	10.78	14.80 [*]	5.70 [#]	9.71 [*]	8.56 ^{*, #}	9.15 [*]	7.07 [#]
CD8 ⁺ T cells	10.92	10.85	16.24 ^{**}	16.02	11.80	17.44 ^{###}	24.70 ^{**., ##}	23.83 [#]	23.58	14.18

Supplementary Table 4

**Frequency of immune cells among CD45⁺ Live cells in the lungs
from young adult and aged adult mice during influenza infection**

Revue 1. Au-delà de la régulation de la balance énergétique: le rôle sous-estimé des tissus adipeux dans la défense de l'hôte contre les pathogènes

Beyond energy balance regulation: The underestimated role of adipose tissues in host defense against pathogens

Johanna Barthelemy, Gemma Bogard & Isabelle Wolowczuk



Frontiers in Immunology (2023) 14: 1083191. doi: [10.3389/fimmu.2023.1083191](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1083191)

Résumé

Le tissu adipeux est distribué dans l'ensemble de l'organisme sous différentes formes: le tissu adipeux blanc avec différents dépôts, le tissu adipeux brun et le tissu adipeux médullaire. Cette large distribution lui permet de jouer un rôle dans plusieurs besoins de l'organisme. Tout d'abord le tissu adipeux a une fonction métabolique puisqu'il gère les réserves énergétiques de l'organisme selon les apports et les besoins. Le tissu adipeux a également une fonction endocrine grâce à son production d'adipokines agissant localement et par voie systémique et régulant la fonction de différents tissus et organes. Le tissu adipeux joue aussi un rôle immunologique. En effet le tissu adipeux contient de nombreuses cellules immunes innées et adaptatives qui ont surtout été étudiées dans le contexte de l'obésité. Ce rôle immunologique est soit direct grâce aux cellules immunes résidant dans le tissu soit indirect grâce aux adipokines sécrétée de manière locale ou systémique.

Les populations âgées (> 65 ans) et souffrant d'obésité ont un risque plus élevé de développer des formes sévères lors des infections. Ces deux phénomènes ont en commun une hausse de l'inflammation, un système immunitaire altéré et une augmentation du volume du tissu adipeux blanc accompagné par des changements au niveau des cellules immunes adipeuses. Cela suggère que le remodelage du tissu adipeux blanc pourrait contribuer à la hausse de la vulnérabilité.

Résultats

Le tissu adipeux peut être la cible de plusieurs pathogènes qui peuvent s'y accumuler, y persister et entraîner une réponse immune. Plusieurs études montrent que le tissu adipeux peut être infecté par des bactéries (ex : *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*), des parasites (ex : *Trypanosoma cruzi*, *Plasmodium falciparum*) et des virus (ex : virus influenza, SARS-CoV-2). Le système immunitaire du tissu adipeux est important lors des infections notamment avec la présence de lymphocytes T mémoires qui sont essentiels pour la protection. L'interaction entre le tissu adipeux et les pathogènes est à surveiller en prévision de l'émergence de nouveaux pathogènes et de nouvelles maladies.

Les différences dans la pathogenèse chez les individus âgés ou obèses pourraient être expliquées par des changements dans la quantité et la nature des cellules immunes adipeuses. Améliorer nos connaissances sur les cellules immunes adipeuses pourrait permettre le développement de nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques.

Le but de cette revue est de regrouper l'ensemble des pathogènes ayant pour cible le tissu adipeux et la contribution de celui-ci à la défense contre les infections grâce notamment à son rôle immunologique.



OPEN ACCESS

EDITED BY
 Luzia Teixeira
 Institute of Biomedical Sciences Abel
 Salazar - University of Porto, Portugal

REVIEWED BY
 Hiroshi Wakao,
 Dokkyo Medical University, Japan
 Jason Kyle Whitmore,
 University of North Carolina at Chapel Hill,
 United States

*CORRESPONDENCE
 Isabelle Wolowczuk
 ✉ isabelle.wolowczuk@pasteur-lille.fr

SPECIALTY SECTION
 This article was submitted to
 Microbial Immunology,
 a section of the journal
 Frontiers in Immunology

RECEIVED 28 October 2022
 ACCEPTED 09 January 2023
 PUBLISHED 02 March 2023

CITATION
 Barthelemy J, Bogard G and Wolowczuk I
 (2023) Beyond energy balance regulation:
 The underestimated role of adipose tissues
 in host defense against pathogens.
Front. Immunol. 14:1083191.
 doi: 10.3389/fimmu.2023.1083191

COPYRIGHT
 © 2023 Barthelemy, Bogard and Wolowczuk.
 This is an open-access article distributed
 under the terms of the [Creative Commons
 Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use,
 distribution or reproduction in other
 forums is permitted, provided the original
 author(s) and the copyright owner(s) are
 credited and that the original publication in
 this journal is cited, in accordance with
 accepted academic practice. No use,
 distribution or reproduction is permitted
 which does not comply with these terms.

Beyond energy balance regulation: The underestimated role of adipose tissues in host defense against pathogens

Johanna Barthelemy, Gemma Bogard and Isabelle Wolowczuk*

Univ. Lille, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), Centre Hospitalier Universitaire de Lille (CHU Lille), Institut Pasteur de Lille, U1019 - UMR 9017 - Center for Infection and Immunity of Lille (C3iL), Lille, France

Although the adipose tissue (AT) is a central metabolic organ in the regulation of whole-body energy homeostasis, it is also an important endocrine and immunological organ. As an endocrine organ, AT secretes a variety of bioactive peptides known as adipokines – some of which have inflammatory and immunoregulatory properties. As an immunological organ, AT contains a broad spectrum of innate and adaptive immune cells that have mostly been studied in the context of obesity. However, overwhelming evidence supports the notion that AT is a genuine immunological effector site, which contains all cell subsets required to induce and generate specific and effective immune responses against pathogens. Indeed, AT was reported to be an immune reservoir in the host's response to infection, and a site of parasitic, bacterial and viral infections. In addition, besides AT's immune cells, preadipocytes and adipocytes were shown to express innate immune receptors, and adipocytes were reported as antigen-presenting cells to regulate T-cell-mediated adaptive immunity. Here we review the current knowledge on the role of AT and AT's immune system in host defense against pathogens. First, we will summarize the main characteristics of AT: type, distribution, function, and extraordinary plasticity. Second, we will describe the intimate contact AT has with lymph nodes and vessels, and AT immune cell composition. Finally, we will present a comprehensive and up-to-date overview of the current research on the contribution of AT to host defense against pathogens, including the respiratory viruses influenza and SARS-CoV-2.

KEYWORDS

adipose tissue, immune cells, pathogens, influenza, SARS-CoV-2

Introduction

Adipose tissues (ATs) are organized to form one of the largest organ in the body that contributes to several essential functions of our organism including e.g., mechanical support, thermoregulation, energy storage and release, regulation of appetite, and modulation of immunity (1–4). There are three major types of adipose tissues – the white adipose tissue

(WAT), the brown adipose tissue (BAT), and the beige adipose tissue. WAT is the most prevalent of the tissue types and its primary role is to control the storage and release of energy to supply the bioenergetic needs to other organs. BAT is the major site of sympathetically activated nonshivering thermogenesis during cold exposure and after spontaneous hyperphagia, thereby controlling whole-body energy expenditure and body fat (5). Remarkably, WAT has the ability to reversibly acquire thermogenic characteristics in response to certain stimuli in a process called “browning” or “beiging”, corresponding to the beige (or brite) adipose tissue (6).

Since 20 years, it has been shown that WAT contains nearly every innate and adaptive immune cell types (7–10). Thus, WAT can now be considered as a true immunological organ, with important roles in anti-microbial defense, wound healing, and inflammation (11). Akin to WAT, immune cells have been recently reported to also infiltrate and reside within thermogenic ATs (i.e., BAT and beige adipose tissue) where they contribute to tissue’s homeostasis and activation (12–14). Besides, not only do ATs contain immune cells, but even adipocytes (ATs’ main constituent cells) can produce factors with immunoregulatory and antimicrobial activities (15–18), and can act as antigen-presenting cells to initiate adaptive immune responses (19).

Here, after a description of the key features of ATs: their type, distribution, function and remarkable flexibility, we review the key literature illustrating the immune properties of ATs and describe the important, yet underestimated, role ATs may play in the host defense against pathogens, notably in influenza and SARS-CoV-2 respiratory infections.

Key features of adipose tissues: Type, distribution, function and plasticity

ATs are specialized connective tissues that are organized to form a large organ with discrete anatomy, specific vascular and nerve supplies, complex cytology, and high physiological plasticity (1, 20, 21). ATs contribute to many of an organism’s basic needs, including

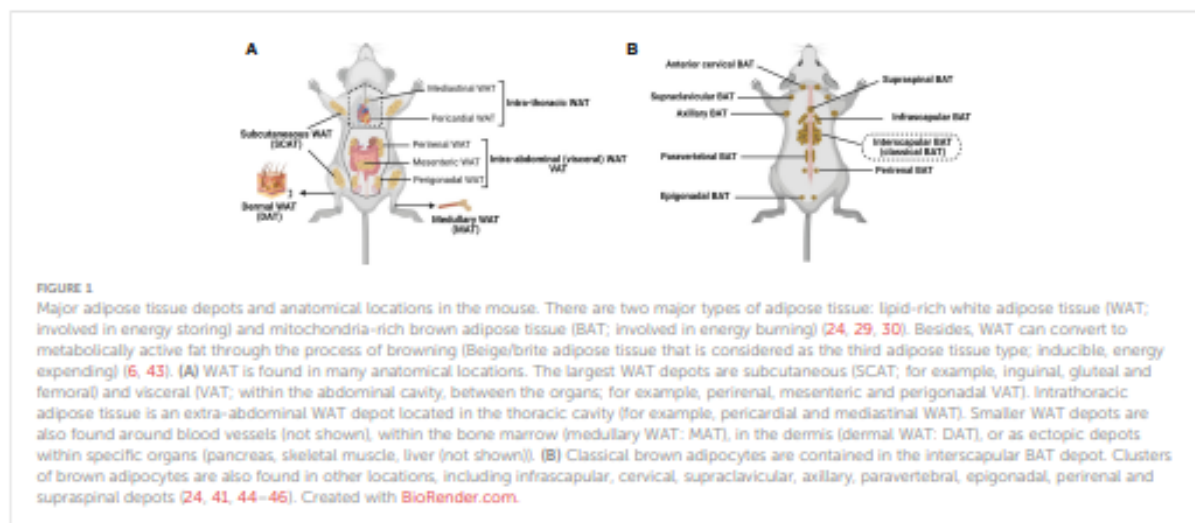
energy metabolism, thermogenesis, and protection against pathogens (1, 2, 4, 22).

Below, we will evoke the main characteristics of ATs: their type, location, function and exceptional capacity to adapt to various nutritional, hormonal and environmental changes; these have been extensively reviewed elsewhere (21, 23–28).

The different types, locations, and functions of adipose tissues

In mammals, two broad categories of ATs i.e., WAT and BAT, function antagonistically to control systemic energy homeostasis (29, 30). The anabolic WAT collects, stores, and releases energy in the form of lipids (31), whereas the catabolic BAT oxidizes lipids to produce heat – a process known as adaptive thermogenesis (32–34). Functionally distinct from WAT and BAT, the bone marrow adipose tissue [also referred to as “yellow adipose tissue” or “marrow adipose tissue” (MAT)] is a key regulator of bone metabolism (35, 36). Although less well-documented than WAT and BAT, MAT has also been acknowledged as contributing to systemic energy metabolism regulation (37–40).

WAT is the most abundant form of ATs. It can be subdivided into subcutaneous (SCAT) and visceral (VAT) adipose tissue (4, 41, 42), although smaller depots are scattered throughout the body, surrounding organs and lymph nodes (Figure 1A). SCAT and VAT differ significantly with regard to their cellular, molecular, and physiological characteristics, and oppositely contribute to the metabolic syndrome (2, 47, 48). Indeed, while increased amount of SCAT is associated with improved insulin sensitivity (49), VAT accumulation is commonly associated with increased insulin resistance, high-risk of type 2 diabetes, and high mortality (50, 51). SCAT is located beneath the skin, and should be distinguished from the less-characterized dermal WAT (DAT), which resides directly below the reticular dermis (i.e., above the SCAT), and is involved in thermal insulation, hair regeneration, wound healing and protection against skin infections (17, 18, 52–55). VAT includes intrathoracic fat



depots (surrounding the heart: epicardial and pericardial fat, situated within the mediastinum: mediastinal fat), and intraabdominal fat depots (mesenteric, omental, perigonadal, perirenal and retroperitoneal fat). In addition, under certain physiological (e.g., aging) or pathological (e.g., metabolic syndrome) conditions, fat depots can also develop around or within skeletal muscles (56) and in liver (57, 58).

Compared to WAT, BAT is located in more specific areas (41, 44, 45). In rodents, the largest and most investigated BAT depot is the subcutaneous interscapular BAT, but BAT depots can also be found in the supraclavicular region of the neck (46), and in perirenal region (45) (Figure 1B). In humans, the supraclavicular region contains the highest proportion of total body BAT volume, followed by the mediastinal, thoracic paravertebral, perinephric, and adrenal loci (59). While previously believed to be nonexistent or nonfunctional in adult humans, several reports provide unequivocal evidence of the presence and activity of BAT in this population (60, 61).

In stark contrast to WAT and BAT, MAT has a specific location in the bone marrow of certain long bones and vertebrae, where it resides side-by-side with hematopoietic and bone cells (36, 40, 62, 63). MAT includes two distinct subtypes that have different locations in bones – the “constitutive MAT”, concentrated in the distal skeletal bones, and the “regulated MAT” that is diffusely distributed in the spine and proximal limb bones, and is regulated by several environmental factors (40, 64).

The remarkable plasticity and remodeling capacity of adipose tissues: Introducing the beige adipose tissue

A momentous property of ATs is their high degree of plasticity. To meet the organism’s needs, ATs’ size, metabolism, structure, and phenotype can change rapidly (25–27, 65).

The potential for ATs to grow and regress in size is substantial. WAT can quickly expand its volume within days after initiation of an obesogenic diet through an increase in the size (hypertrophy, due to enhanced lipid storage capacity) and/or the number (hyperplasia) of adipocytes, whereas it rapidly shrinks by lipolysis upon fasting or cold exposure (66–69). This illustrates (i) the metabolic plasticity of WAT i.e., the ability to switch between two opposing metabolic programs: nutrient storage (lipogenesis) vs. nutrient release (lipolysis), and (ii) the cellular plasticity of WAT since newly generated adipocytes can be recruited during obesity development and relapse, as well as during cold exposure (65, 70–73).

As observed in obesity, aging is also associated with expanded WAT mass (resulting from decreased SCAT and DAT mass, and marked increased VAT mass), and reduced BAT mass and activity (74–77). At the molecular level, transcription control through forkhead box protein A3 (FOXA3) has been proposed as a potential regulatory factor for WAT accretion and BAT decline during aging and obesity (78). In addition, it has been reported that aging and obesity are also associated with increased MAT mass (79, 80). Most importantly, the age- and obesity-related changes in ATs’ mass and location are associated with progressive dysfunction of these tissues, ultimately leading to systemic inflammation and occurrence of metabolic disorders; this defines the concept of “adipaging” (77, 81, 82).

Another striking example of ATs’ remarkable metabolic plasticity is that, under various physiological, pathological and pharmacological conditions, WAT can acquire oxidative BAT-like features and, conversely, that BAT can convert into WAT-like tissue, in processes respectively termed “WAT browning” (or “beiging”) (6, 43) and “BAT whitening” (83). Thermogenic adaptation of ATs has been initially described during environmental cold exposure: BAT mass increases together with elevated expression of thermogenic genes (84). In WAT, especially in rodents, cold exposure induces the development of thermogenic beige adipocytes within the tissue (84, 85). Results from several studies further support that “inducible” brown adipocytes (aka “beige” or “brite”) can emerge within classical WAT depots in response to cold acclimation and other stimuli such as β 3-adrenergic stimulation (28, 86). The exact mechanism is currently unclear (41, 87). Some have proposed that the browning/beiging of WAT is a result of *de novo* production of beige adipocytes (88), while other studies support that beige adipocytes derive from preexisting adipocytes (89). It is noteworthy that both aging and obesity are associated with impaired WAT browning (75, 90), and enhanced BAT whitening (91). Very few studies have focused on mechanisms involved in BAT whitening. For optimal thermogenic activity, BAT requires an extensive vascularization to ensure efficient supplies of oxygen needed to support the high energy consumption (92). It has been proposed that BAT whitening may partly rely on decreased vascularity of the tissue, leading to functional hypoxia and decreased thermogenic activity (93). Moreover, beige adipocytes can transform into energy-storing white adipocytes within days after external stimuli are withdrawn (94, 95).

The biomedical interest in beige AT – now viewed as the third type of ATs, is currently centered on the capacity of this oxidative tissue to counteract obesity *via* induction of energy expenditure, and to mitigate the vast array of obesity-associated diseases, including type 2 diabetes, heart disease, insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia, hypertension, and many types of cancer (96, 97).

Adipose tissues: A proper and legitimate component of the immune system

Immune organs represent sites of exclusive immunological function, however, the definition of an immune tissue has been extended to organs such as the liver (98), uterus (99), skeletal muscle (100), hypothalamus (101), and small intestine (102). Similarly, ATs (mostly described for WAT) are now defined as proper immune organs (3, 11, 103, 104).

The adipose-lymphatic crosstalk

The lymphatic system is distributed throughout the body and consists of lymphoid nodes and organs, and lymphatic vessels (105, 106). The lymphatic system forms a one-direction transit pathway from the extracellular space toward the venous circulation to maintain fluid homeostasis by removing the protein-rich lymph from the extracellular space among tissues and returning it to the bloodstream (107). In addition to its fluid homeostasis function, the

lymphatic system is also important for transport of pathogens [bacteria, viruses, prions (108)], antigens, exosomes and immune cells (including antigen-presenting cells) to regional lymph nodes and lymphoid structures, and management of immune cell trafficking and inflammation (107, 109–114). Besides, it has been reported that lymphatic endothelial cells regulate immune responses more directly by controlling entry of immune cells into lymphatic capillaries, presenting antigens on major histocompatibility complex proteins, and modulating antigen presenting cells (115).

In humans, lymphatic density varies greatly from AT depot to depot, but local lymphatic vessel function may still impact local adipose health (116, 117). In mice, lymphatics are absent in BAT and present in WAT (rare in gonadal VAT, sparse in SCAT). For instance, SCAT lies in proximity to the dermal lymphatic vasculature, and VAT surrounds the collecting lymphatic vessels of the mesentery, cisterna chyli and thoracic duct, as well as the efferent and afferent lymphatic vessels of intra-abdominal lymph nodes (118).

In addition, a close relationship exists between ATs and lymph nodes – the organizing centers of immune surveillance and response. Indeed, even in the leanest animals, lymph nodes are always found surrounded by WAT (119). Extensive work by Pond and colleagues further revealed the bidirectional functional partnership connecting WAT and lymph nodes: through increasing its rate of lipolysis, perinodal WAT serves as a reservoir of energy that is deployed to power local immune responses while, vice-versa, chronic lymph node activation results in increased WAT mass (119–124).

All immune-cell-types are present in adipose tissues and functionally active

Despite a rather simple histological appearance, ATs' cellular composition is complex (125). Although contributing to more than 90% of ATs' volume, mature, lipid-filled adipocytes represent less than 50% of adipose cells (126). Other cell types in ATs (collectively referred to as stromal-vascular cells) include e.g., multipotent mesenchymal progenitor cells, preadipocytes, and a broad spectrum of innate and adaptive immune cells – which all spatially and functionally interact. Interest in adipose immune cells was significantly accelerated by the discovery that ATs' immune cell composition is highly sensitive to metabolic and nutritional states

(7, 8); this exemplifies another aspect of ATs' cellular adaptability. Although mainly described for WAT, in which they contribute to the regulation of systemic metabolism by modulating the inflammatory tone of the tissue, immune cells are also present in thermogenic ATs (i.e., BAT and beige adipose tissue) where they have been proposed to support and regulate tissue remodeling and thermogenic function (12–14, 127, 128).

ATs' innate and adaptive immune cell types and functions have been extensively documented, mainly for WAT and predominantly in the context of obesity (7–10, 129). In the lean state, WAT contains anti-inflammatory M2-like macrophages, regulatory T cells (T_{reg} cells), type 2 innate lymphoid cells (ILC2s), invariant natural killer cells (iNKT cells), natural killer cells (NK cells), eosinophils, dendritic cells (DCs), and $\gamma\delta$ T cells, which all cooperate to prevent inflammation and coordinate metabolic responses. In the obese state, the profile of adipose immune cells shifts towards a proinflammatory-type of cells: the number of neutrophils, inflammatory M1 macrophages, mast cells, B cells, DCs, CD8⁺ T cells, T helper (Th) 1 cells and Th17 cells increases, while the number of eosinophils, iNKT cells, ILC2s and T_{reg} cells decreases (9, 129). Interestingly, in the context of mouse and human obesity it has been reported that immune cell composition differ between SCAT and VAT (130–132).

A summary of immune cells identified in ATs is presented in Table 1.

In addition, it has to be mentioned that some intraabdominal and intrathoracic VAT depots are rich in immune cell clusters called fat-associated lymphoid clusters (FALCs). FALCs correspond to inducible, atypical lymphoid tissues that were first identified in the omentum where they were termed "milky spots" (158). Later, the presence of FALCs was reported in other VAT depots (i.e., mesenteric, mediastinal, gonadal and pericardial) (159–161). FALCs are in direct contact with adipocytes, lack fibrous capsule (unlike lymph nodes), and contain B cells, T cells, macrophages, dendritic cells, NKT cells, iNKT cells and ILC2s (159). Importantly, FALCs can give rise to germinal centers under certain conditions (162). These small clusters of immune cells behave as a secondary lymphoid organ and are responsible for modulating both innate and adaptive immune responses (163). The presence of FALCs, together with the aforementioned resident adipose immune cells, have led some authors to propose that ATs can be considered as a tertiary lymphoid organ, with hallmarks of innate and adaptive immune responses (164).

TABLE 1 Immune cells (innate, adaptive and bridging innate & adaptive immunity) found in adipose tissues.

Type of Immunity	Immune cells	References
Innate Immunity	Macrophages (M1, M2) Neutrophils Mast cells Eosinophils Dendritic cells NK cells	(7, 133–142)
Bridge between Innate & Adaptive Immunity	iNKT ILCs (ILC1s, ILC2s) $\gamma\delta$ T cells MAITs	(143–150)
Adaptive Immunity	B cells CD4 ⁺ T cells (Th1, Th2, Th17, T _{reg} cells) CD8 ⁺ T cells	(132, 151–157)

The mechanisms by which ATs contribute to immune responses may be via direct effects of adipose immune cells, and/or via indirect effects whereby adipocytes modulate immunity and inflammation through endocrine, paracrine, autocrine or juxtacrine mechanisms of action. As endocrine organs, ATs communicate with other organs (including immunological organs) via the synthesis and secretion of a multitude (>600) of molecules typically referred to as “adipokines”, such as TNF α , IL-6, chemerin, resistin, visfatin, vaspin, irisin, omentin-1, lipocalin-2, apelin, adiponectin and leptin, to name but a few (15, 50, 165–167). In ATs, adipokines can be released by adipocytes, preadipocytes, adipose resident and -infiltrated immune cells, or other cell types. In addition to their regulation of ATs’ metabolic homeostasis, some adipokines have immunoregulatory and inflammatory functions. For example, adiponectin has anti-inflammatory properties (168) and can negatively regulate macrophage function (169). In contrast, leptin is a proinflammatory factor (170) with broad actions on both the innate (activation of monocytes/macrophages, neutrophils and NK cells) and adaptive (promotion of CD4⁺ T cell proliferation and IL-2 secretion) immunity (171, 172).

In addition, accumulating evidence indicates that adipocytes can behave as immune cells and sense inflammatory cues; thereby playing an important role in shaping immune responses. Indeed, adipocytes have the ability to express innate immune receptors (173), produce proinflammatory cytokines (50), express chemokines (174), and present antigens (175–177). Most recently, Caputa et al., reported that adipocytes can be licensed by adipose innate immune cells (i.e., NK cells and iNKT cells) to acquire anti-bacterial functions during *Listeria monocytogenes* infection; this highlights the extra-metabolic capacity of adipocytes to actively participate in the immune response to bacterial infection (178). Such fascinating findings highlight the intricacy and potential for adipocytes to robustly modulate ATs and systemic inflammation that in turn impact global immune responsiveness under homeostatic and disease state conditions.

Adipose tissues and host defense against microbial infections

Unprecedented changes are occurring worldwide: populations age and the prevalence of obesity and related comorbidities continue to increase. This represents a major health challenge since obesity and aging both predispose to health complications (including diabetes, cardiovascular diseases, and cancer), and increase the risk of infections [including respiratory infections, such as influenza (179, 180) and COVID-19 (181)] and premature death. Both obesity and aging are characterized by enhanced low-grade chronic inflammation and altered innate and adaptive immune cell functions, which contribute to the impaired immune surveillance and host defense in obese and aged individuals (182). Another feature is shared by obesity and aging i.e., the pathological expansion of WAT in general and VAT depot in particular, together with changes in adipose immune cell composition (48, 183); this suggests that WAT remodeling occurring in aged and obese individuals may contribute to the markedly increased vulnerability of these at-risk populations.

Next, we will show that ATs can be targeted by several pathogens that can eventually accumulate and persist in the tissue, and even be a site of active immune responses to infection.

Adipose tissues can be “the place-to-be-and-stay” for some pathogens

Pathogens that have been reported to infect ATs, and eventually persist within, are listed in Table 2.

Bacteria

Mycobacterium tuberculosis (Mtb), the etiological agent of tuberculosis, has the ability to persist in its host for a long time. However, aside from the lungs and regional lymph nodes (which are the main targets for Mtb), the other locations of the bacilli in latently infected patients remain incompletely identified (228). WAT may constitute, among others, an important reservoir for *M. tuberculosis*. Indeed, Mtb could be isolated from the SCAT and several VAT depots (i.e., perigonadal, perirenal, and mesenteric) of infected mice (184). In individuals with active or latent tuberculosis, Mtb was found in perinodal WAT (active tuberculosis) and in perirenal VAT, abdominal SCAT, and perinodal WAT (latent tuberculosis) (185). Furthermore, Neyrolles and colleagues showed that Mtb, after binding to scavenger receptors, can infect adipocytes *in vitro*, where it persists in a non-replicating, dormant, state (185). Importantly, the presence and persistence of Mtb in WAT was shown to modulate adipose tissue’s physiology. *M. tuberculosis* infection drives the recruitment of Mtb-specific IFN γ ⁺ CD8⁺ T cells and IFN γ ⁺ NK cells into the WAT, indicative of local inflammation (186). More recently, it has been reported that *M. tuberculosis* infection also stimulates the infiltration of inflammatory immune cells in BAT (229). Interestingly, infection was associated with adipocyte hypertrophy in both WAT and BAT, thereby modulating whole-body energy metabolism (229). The important contribution of WAT to the host’s pathophysiological response to *M. tuberculosis* infection was confirmed through the use of transgenic inducible “fatless” mice (230). Using this elegant approach, the authors demonstrated that the loss of fat cells during the course of Mtb infection promote the severity of pulmonary pathogenesis. Of note that *Mycobacterium canettii*, a rare representative of the *M. tuberculosis* complex, has been reported to successfully infect preadipocytes and adipocytes *in vitro* (231). However, while WAT is undoubtedly a reservoir for Mtb, it is an unlikely sanctuary for *M. canettii*, and it is still an open question whether *M. canettii* and *M. tuberculosis* can persist in BAT.

Coxiella burnetii (*C. burnetii*), the agent of Q fever, is known to persist in humans and rodents (232). Bechah and colleagues identified WAT (SCAT and VAT) and BAT as tissue reservoirs for the bacterium: *C. burnetii* can persist in mouse WAT and BAT for at least four months after infection, while it was not detected in the blood, spleen, liver or lungs as early as 30 days of infection (187). Importantly, the transfer of VAT from convalescent mice to naive immunodeficient mice resulted in the infection of the recipient animals. Analysis of *C. burnetii* localization in WAT demonstrated that the bacterium targets macrophages and adipocytes. *In vitro* infection of mouse adipocytes showed that *C. burnetii* can infect and replicate within adipocytes, where it resided in late phagosomes (187). Whether ATs are reservoirs for *C. burnetii* in humans remains to be shown.

Rickettsia prowazekii (*R. prowazekii*) is the causative agent of epidemic typhus, also called louse-borne typhus. Until recently, epidemic typhus was considered a disease of the past, however re-

TABLE 2 Pathogens found in adipose tissues.

Species	Disease	Type of ATs	ATs' targeted cells	Refs
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberculosis	- WAT (SCAT, VAT, perirenal, pericardial, perinodal, mesenteric AT) - BAT?	- Adipocytes - Stromal vascular cells (preadipocytes, CD8 ⁺ T cells)	(184–186)
<i>Coxiella burnetii</i>	Q fever	- WAT (SCAT, VAT) - BAT	- Adipocytes - Stromal vascular cells (macrophages)	(187)
<i>Rickettsia prowazekii</i>	Epidemic typhus	- WAT - BAT?	- Adipocytes	(188)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Listeriosis	- WAT - BAT?	- Adipocytes - Stromal vascular cells (CD8 ⁺ T cells)	(189)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Pneumoniae	- WAT? - BAT?	- Adipocytes	(190, 191)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Sepsis, Pneumoniae, Skin infections	- WAT - not BAT	- Adipocytes	(192, 193)
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Chagas disease	- WAT (SCAT) - BAT	- Adipocytes	(194–196)
<i>Trypanosoma brucei</i>	African trypanosomiasis (Sleeping sickness)	- WAT (SCAT) - BAT	- Interstitial spaces between adipocytes	(197–199)
<i>Plasmodium falciparum</i>	Malaria	- WAT (SCAT) - BAT?	- Sequestration of infected red-blood-cells inside ATs' microvasculature	(200, 201)
<i>Plasmodium berghei</i>	Malaria	- WAT (SCAT) - BAT?	- Sequestration of infected red-blood-cells inside ATs' microvasculature	(202)
<i>Leishmania infantum</i>	Visceral leishmaniasis	- WAT (VAT) - BAT	- Adipocytes	(203, 204)
Adenovirus (Adv36)	Mild-flu	- WAT (VAT) - BAT?	- Adipocytes - Stromal vascular cells (preadipocytes)	(205–208)
HIV (SIV)	AIDS	- WAT (SCAT & VAT) - Not BAT	- Stromal vascular cells (CD4 ⁺ T cells, macrophages) ²	(209–213)
Lymphocytic choriomeningitis virus	Neurological disorders	- WAT (VAT) - Not BAT	- Adipocytes - Stromal vascular cells (T cells)	(214, 215)
Cytomegalovirus	Athero-sclerosis, Cardio-vascular disorders, Prostate cancer	- WAT (VAT, peri-pancreatic AT) - BAT	- Adipocytes - Stromal vascular cells (preadipocytes, CD8 ⁺ T cells)	(216–218)
Influenza virus	Flu	- WAT (SCAT, epididymal, mesenteric, peri-vascular VAT) - BAT?	- Adipocytes - Stromal vascular cells (preadipocytes, hematopoietic cells)	(219–222)
SARS-CoV-2 virus	COVID-19	- WAT (SCAT, epididymal, mediastinal VAT) - BAT?	- Adipocytes - Stromal vascular cells (macrophages)	(223–226)

Green shading: bacteria, blue shading: parasites, yellow shading: viruses. WAT, White adipose tissue; SCAT, Subcutaneous adipose tissue; VAT, Visceral adipose tissue; BAT, Brown adipose tissue; H(S)IV, Human (Simian) immunodeficiency virus; AIDS, Acquired immunodeficiency syndrome; SARS-CoV-2, Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; COVID-19, Coronavirus disease-19. Completed from [Tanowitz et al., (227)].

emergences have been reported (233). *R. prowazekii* can infect and replicate in adipocytes *in vitro*, and the bacterium was detected in murine WAT, but not in liver, spleen, lung, or central nervous system, up to four months after recovery from the primary infection, suggesting a role for WAT as a potential reservoir for dormant infections with *R. prowazekii* (188). Whether ATs are reservoirs for *R. prowazekii* in humans remains to be shown.

Listeria monocytogenes (*L. monocytogenes*) is a food-borne bacterium responsible for a disease called listeriosis, which is potentially lethal in immunocompromised individuals (234). It has been reported that *L. monocytogenes* can infect adipocytes *in vitro*,

inducing the upregulation of the expression of the genes coding monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1, involved in macrophage recruitment) and adiponectin (an anti-inflammatory, insulin-sensitizing adipokine) (189). In addition, *L. monocytogenes* was detected in the WAT of infected obese mice (189). Recently, Caputa and colleagues explored the role of perinodal WAT in the immune response to *L. monocytogenes* (178). Contrary to their expectations, perinodal WAT was not required for the development of the adaptive immune response during infection. However, the authors found that, over the course of infection, perinodal WAT adipocytes became infected and were rapidly cleared of bacteria.

Importantly, the authors demonstrated that infected adipocytes initiated a transcriptional response to IFN- γ (produced by adipose NK and iNKT cells) and shifted away from lipid metabolism toward anti-bacterial functions (178). These major results clearly demonstrate the repurposing of adipocytes away from lipid metabolism toward fighting infection.

Chlamydophila pneumoniae (*C. pneumoniae*), renamed from *Chlamydia pneumoniae* in 1999, causes respiratory tract infections such as pneumonia. The potential effect of *C. pneumoniae* infection on fat cells was first investigated by Shi and colleagues in 2008: *C. pneumoniae* can successfully infect preadipocytes and adipocytes *in vitro*. Strikingly, infection of preadipocytes impaired their differentiation towards fully mature and insulin-sensitive adipocytes through a TNF α -mediated inflammatory mechanism (190). Later on, it was reported that *C. pneumoniae* proliferated in *in-vitro*-infected mouse adipocytes by inducing lipolysis, thereby acquiring energy for its own replication to the detriment of host's lipid metabolism pathway (191). The same authors further reported that *C. pneumoniae* infection robustly induces fatty acid-binding protein 4 (FABP4, an intracellular lipid chaperone) secretion from adipocytes partly by stimulating the endoplasmic reticulum stress/unfolded protein response (235). However, no reports are available yet on the detection of *C. pneumoniae* in ATs.

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) is a commensal bacterium and opportunistic pathogen, causing potentially fatal disease. It represents the most frequently isolated human bacterial pathogen from a range of diseases including e.g., sepsis, pneumonia, and skin infections (236, 237). *S. aureus* is able to infect adipocytes *in vitro*, and to survive inside these cells (192). Adipocyte infection with *S. aureus* decreases adiponectin and resistin release whereas visfatin, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), and IL-6 secretion are increased (192). Because adipocyte viability is not affected during infection, it has been proposed that ATs (and adipocytes within) might function as hosts for *S. aureus* chronic infection. *In vivo*, Zhang and colleagues reported massive expansion of the DAT in response to a *S. aureus* subdermal infection in mice, resulting from both increased adipocyte size (hypertrophy) and number (hyperplasia) (18). Importantly, the authors showed that the local expansion of dermal fat produces the antimicrobial peptide cathelicidin [which has been described to inhibit bacterial growth, stimulate neutrophils and exert proinflammatory activities (238)], but this response appears to decline as adipocytes mature (18). The defective cathelicidin production by mature adipocytes may explain observations of elevated susceptibility to *S. aureus* infection during obesity and insulin resistance that have been reported in experimental mouse models (239, 240) and in humans (241, 242). Another possible explanation for this apparent discrepancy is that insulin resistance, leptin resistance and/or other aspects of the metabolic syndrome may perturb the infection/adipogenesis/cathelicidin pathway identified by Zhang and colleagues (18). Data on the regulation of cathelicidin are still scarce but signaling by adipose-derived hormones such as resistin could potentially influence its expression; Hochberg and colleagues indeed reported a positive correlation between circulating cathelicidin and resistin levels in obese subjects undergoing a bariatric surgery (243). Besides, cathelicidin is post-translationally cleaved to its active form (244), however, whether this process could also be influenced by factors that are modulated in obesity and metabolic syndrome

remains to be seen. In contrast to WAT, *S. aureus* infection has no impact on BAT (245). However, the relevance of these observations during *S. aureus* infection in humans still needs to be elucidated and has to be investigated in future studies.

Parasites

Three parasite species are uniquely associated with ATs during their life cycle: *Trypanosoma cruzi*, the causative agent of Chagas disease; *Trypanosoma brucei*, the causative agent of African sleeping sickness; and *Plasmodium* spp., the causative agents of malaria. Recently, it has been reported that *Leishmania infantum*, responsible of visceral leishmaniasis, can also reside in ATs.

In 1970, Shoemaker and colleagues first reported the presence of *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) in the BAT of infected mice (194). Later on, a high number of parasites was also reported in the WAT of infected mice (195, 196). Using acute and chronic mouse models of *T. cruzi* infection, it was subsequently demonstrated that the parasite directly infects ATs (both WAT and BAT) where it can persist, notably in adipocytes (246, 247). In humans, *T. cruzi* was found in the SCAT of patients with chronic Chagas disease, confirming the role of ATs as tissue reservoirs for the parasite from which recrudescence may occur during immunosuppression (248). The presence of *T. cruzi* in ATs is associated with local inflammation (notably increased production of IL-6 and TNF α), macrophage recruitment and oxidative stress, as well as with a reduction in lipid accumulation, adipocyte size, and fat mass partly resulting from increased expression of lipolytic enzymes (247, 249, 250).

African trypanosomiasis (also known as "sleeping sickness"), caused by *Trypanosoma brucei* (*T. brucei*), is transmitted by tsetse flies. In mammalian hosts, trypanosomes are thought to exist in two major niches: early in infection, they populate the blood and later, they breach the blood-brain barrier. Trindade and colleagues uncover ATs (both WAT and BAT) as the third, and major, niches where parasites can accumulate and replicate through their functional adaptation to lipid-rich environment (197). Since skin is the entry site for the parasite, many parasites can be found in the vicinity of SCAT adipocytes, but not in adipocytes (198, 199). Thus, like for *T. cruzi*, there is no doubt that ATs are major *T. brucei* reservoirs. However, while *T. cruzi* resides inside adipocytes, *T. brucei* is found in the interstitial spaces between adipocytes.

Five species of genus *Plasmodium* are known to cause malaria in humans: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, and *P. knowlesi*. However, infection with *P. falciparum* is being accounted for more than 90% of the world's malaria mortality (251). In addition, *P. berghei* causes malaria in certain rodents, such as mice (252). Examination of post-mortem tissues obtained from individuals who died from severe malaria revealed that *P. falciparum* accumulate in WAT (mainly SCAT), although the lung and the spleen are the main sites of parasite accumulation (200, 201). In WAT, the sequestration of *P. berghei*-infected-red-blood-cells (iRBCs) largely depends on CD36 (202) – a scavenger receptor that regulates the process of lipid storage and lipolysis (253). Importantly, it has been recently reported that iRBCs sequestration in WAT microvasculature increases the production of leptin (254), the circulating levels of which are associated with severe (i.e., cerebral) malaria in mice (255, 256). Thus far, there is no report of *Plasmodium* spp.-iRBCs sequestration in BAT.

Leishmania spp. are the causative agents of a spectrum of clinical diseases, all termed leishmaniasis. Two species of *Leishmania* are known to give rise to the visceral form of the disease, which is the most severe form of leishmaniasis: *L. donovani* and *L. infantum*. The report of several cases of relapses, even post-treatment, has raised the unresolved question of host sites allowing parasite persistence (257). *L. infantum* persistence in the VAT of intra-peritoneally infected mice was described in 2011 (203). Recently, it has been reported that *L. infantum* can reside and persist in the VAT and BAT of intravenously infected mice, mostly in adipocytes (204). However, it remains to be determined whether ATs and adipocytes could be a reservoir for *L. infantum* in humans.

Viruses

Adenoviruses (Advs) are common viruses that typically cause mild cold- or flu-like illness. More than 80 different Adv types can infect humans (258). The possibility for Advs to be associated with WAT in humans was initially considered in 1997 by Dhurandhar and colleagues, who conducted a pioneer study linking a virus to obesity in humans (259). Adv36 was the first human virus to be identified as causing obesity in animals (260), and the only virus that was related to obesity and/or metabolic alterations in naturally infected humans (261). In non-human primates, it was reported that Adv36 reside in VAT (205), an observation that has been repeatedly extended to humans (206–208). *In vitro*, Adv36 infection promotes preadipocyte differentiation toward mature, lipid-filled adipocytes (262, 263), partly through the regulation of adipogenesis-related genes such as CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP) α and β , peroxisome proliferator-activated γ (PPAR γ) and glycerol-3-phosphate dehydrogenase (GPDH) (264). Importantly, Adv36 infection leads to the decreased production of the proinflammatory, immunoregulatory adipokine leptin (263), and the increased production of the anti-inflammatory adipokine adiponectin (265). To our knowledge, there is to date no information regarding the presence of Adv36 in BAT.

Human immunodeficient virus (HIV) is responsible for the progressive immune dysfunction that leads to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The notion that ATs act as reservoirs for HIV was first put forward by Dupin and colleagues in 2002 (266). However, the identification of ATs (exclusively WAT, both SCAT and VAT) as long-lived sanctuaries for replicative viruses and major sites of inflammation during chronic HIV (and its simian homologue SIV) infection, came later (209–213). Although adipocytes express the CD4, CCR5, and CXCR4 cell surface receptors necessary for HIV entry, viruses seldomly infected cultured adipocytes and, when entry does occur, the production of viral particles is relatively poor (267, 268); adipocytes are thus not likely to be the major cell hosts in WAT. In fact, HIV (and SIV) was detected in WAT's stromal vascular fraction (209), notably in CD4⁺ T cells (210, 212). Of note that unambiguous data on adipose macrophages are missing: the virus was found in these cells in the SIV infection model but not in samples from HIV-infected patients (212).

Cytomegalovirus (CMV) is a wide-spread virus, with manifestations ranging from asymptomatic to severe end-organ dysfunction in immunocompromised patients with congenital CMV disease (269). During the last decades, CMV was implicated in the

pathogenesis of atherosclerosis and cardiovascular disorders (270) as well as prostate cancer (271). CMV can infect preadipocytes and adipocytes *in vitro* (272, 273), and it has been recently reported that mouse CMV infects VAT, resulting in the durable enrichment of cytotoxic CMV-specific CD8⁺ T cells and that carry markers of tissue residence (216). Of note that the presence of CMV in BAT has been reported in an acute model of infection in rodents (217, 218).

Lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) is an important cause of neurologic diseases in humans (274). It has been recently reported that LCMV infects WAT (only reported for the perigonadal VAT depot) and adipocytes (214). Virus-specific T cells accumulate in the WAT and are likely responsible for clearing infection there. These T cells then differentiate into memory T cells that appear transcriptionally distinct from memory T cells in circulation or in lymphoid tissues (214). Whether SCAT and/or BAT can also be targeted by LCMV remains unknown.

Evidences for the contribution of adipose tissues to the host's memory/recall response to pathogens

Tissue-resident memory CD8⁺ T cells (T_{RM}) are a distinct memory population that is generated and persists at the infection site (275–277). Upon exposure to the same (or similar) pathogen, T_{RM} cells provide a first line of adaptive cellular defense and are crucial in lethal challenge models (278). In mice, non-human primates and humans, it has been shown that ATs (only reported for WAT) harbor many T_{RM} cells (279). Interestingly, WAT's T_{RM} cells metabolically adapt to the tissue through up-regulating genes involved in lipid metabolism, indicating that they use fatty acid metabolism for their homeostasis (280).

So far, only few reports have underscored that ATs act as reservoirs for CD8⁺ T_{RM} cells: after infection (VAT) (193, 214), dietary restriction (MAT) (281), and obesity (VAT) (214, 282, 283), thereby likely participating to adaptive immune responses.

Han and colleagues reported that, following *T. gondii* or *Y. pseudotuberculosis* infection, nearly half of all CD8⁺ T cells within WAT are specific for the administered pathogen, suggesting that CD8⁺ T cells home to and persist (as CD8⁺ T_{RM} cells) within WAT after infection (193). Importantly, the authors also demonstrated that the induction of memory T cell responses in WAT results in the remodeling of WAT's physiology in favor of the activation of antimicrobial response at the expense of lipid metabolism (193). These observations were the first to identify WAT as immune reservoirs sustaining pool of memory T cells and facilitating their reactivation, thus potentially contributing to immunological memory after infection. Whether WAT's T_{RM} cells are important for recall responses to *T. gondii* and/or *Y. pseudotuberculosis* reinfections in humans remains to be seen.

Misumi and colleagues brought the second demonstration of an active anti-infectious role of ATs' memory T cells (214). Following lymphocytic choriomeningitis virus infection, the authors showed that more memory IFN γ ⁺ CD8⁺ T cells accumulate in the WAT of obese mice than in the WAT of lean mice. Strikingly, WAT memory T cells of obese mice rapidly caused lethal immunopathology upon rechallenge infection, whereas lean mice remained unaffected and could

efficiently control the challenge (214). This demonstrates that obesity gives rise to an unusual form of T-cell-mediated pathogenesis during viral infection that leads to lethality.

Altogether, these major findings illustrate the importance of AT's T cells to infection and in memory/recall responses and may have implications for the management of infections in individuals having alterations in AT's immune cell composition and function, such as individuals with obesity and aged adults, who display impaired immune responses to pathogens.

In addition, unlike stereotypical lymphoid organs that primarily contain adaptive immune cells, ATs are enriched with several types of innate immune cells (e.g., macrophages, DCs), as well as with ILCs and innate-like T cells (e.g., iNKT cells, $\gamma\delta$ T cells) (Table 1), which are likely contributing to host defense against infection. Indeed, adipose iNKT cells and $\gamma\delta$ T cells have been reported to mediate host defense by modulating the number and/or function of other adipose immune cells (e.g., Tregs, DCs, NK cells and macrophages) (284), and DCs were shown to control adaptive immune responses to AT's infection (133, 134, 285, 286).

The special case of influenza A and SARS-CoV-2 respiratory viruses

Since the last twenty years, a growing number of new viruses has emerged and entered the human population (287). Moreover, influenza A (H1N1)pdm09 virus and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) have caused global pandemics (288, 289). Epidemiological evidence establishes obesity and aging – two conditions associated with ATs dysfunctions – as important risk factors for increased susceptibility and severity to viral respiratory pneumonias associated with H1N1 and SARS-CoV-2 pandemics (290–292). This has prompted some researchers to (re) address the role of ATs in influenza and COVID-19. In this section, we will examine the impact of influenza virus and SARS-CoV-2 infection on ATs (Table 2), and comment on the contribution of ATs to influenza and COVID-19 pathogenesis.

Influenza A viruses (IAVs) are very contagious pathogens responsible for severe respiratory illnesses in humans and animals worldwide. IAVs are enveloped, segmented negative-sense, single-stranded RNA viruses that primarily infect respiratory epithelial cells (293). With the exception of the reports showing that IAV can infect adipocytes *in vitro* (272), and that IAV (H5N1) can target WAT *in vivo* (219), no study has investigated the impact of influenza infection on the WAT of lean mice until recently. Ayari and colleagues evaluated the metabolic consequences of IAV (H3N2) infection in lean mice, and the impact of infection on SCAT and VAT (220). The authors showed that IAV-infected mice present alterations in whole-body energy metabolism that persisted after the resolution of the infection. Importantly, during the acute phase of infection, viral RNA was detected in SCAT and, at a lower level, in VAT. Concomitantly, viral-antigen-harboring hematopoietic cells (i.e., expressing CD45, a leukocyte common antigen) were found in WAT (mostly in SCAT), and this was associated with the parallel activation of type I IFN signaling pathways and inhibition of cholesterol biosynthesis pathways, suggesting activation of antiviral innate immune responses. In addition, IAV infection induced a transient metabolic

rewiring in SCAT (not VAT) – characterized by the emergence of UCP1-expressing thermogenic brown-like/beige adipocytes in the tissue. The latter may partly rely on a direct effect of the virus on SCAT: preadipocytes committed to the thermogenic differentiation program upon *in vitro* IAV infection (220). Since a growing body of evidence suggests that immune cells are highly sensitive to thermal stress (294, 295), SCAT browning may participate to the initial steps of immune defense against the infection. Thus, influenza-induced SCAT thermogenesis might help controlling antiviral immune defenses, locally. From the virus side, it is conceivable that, since the host expends energy to increase SCAT thermogenesis, it fails to support an efficient immune response against infection locally, thereby allowing the virus to propagate for a longer period of time in the tissue (296). At this stage, many questions remain unanswered about how the virus and/or infected cells reach the WAT, what is the phenotype of these cells, and do they participate to the host's defense against infection?

In 2021, Zeng and colleagues reported that IAV can also infect the mesenteric VAT. In this fat pad, infection was associated with moderate decreased adipocyte number, increased release of leptin, visfatin and chemerin, and decreased release of adiponectin (221). The dissemination of IAV to ATs has been recently extended to the perivascular AT in a pregnant mouse model of infection (222). In this model, IAV preferentially disseminated into the perivascular AT of the abdominal aorta, and this was associated with the recruitment of proinflammatory monocytes and neutrophils, and the massive infiltration and activation of T cells. This suggests that during pregnancy, the perivascular AT might be a niche that supports IAV dissemination and a site of marked inflammation and vascular dysfunction, which may be central to the maternal and perinatal complications following IAV infection during pregnancy (297).

Altogether, these findings demonstrate that, during the acute phase of infection, IAV can disseminate to different adipose depots (SCAT and epididymal VAT) (220), mesenteric VAT (221), and perivascular VAT of the abdominal aorta (222). To our knowledge, there is no published report on IAV targeting BAT.

Coronaviruses are responsible for mild to severe respiratory tract infections, similarly to influenza viruses (298). Coronaviruses are enveloped, non-segmented positive sense, single-stranded RNA viruses. To date, seven coronaviruses associated with human infections have been identified, such as the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) (299), which caused the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic (300). Since adipose cells express ACE2 – the major cell entry receptor for SARS-CoV-2 (301) – and virus replication and its inflammatory insult are favored by the presence of lipid droplets (302), the hypothesis that ATs may serve as reservoir for storing and replicating the virus, as well as a site for cytokine amplification, has emerged as a potential explanation for the strong association between obesity, aging and COVID-19 severity (303, 304). Recent studies have shown that SARS-CoV-2 can indeed infect ATs' cells, including adipocytes, thus favoring a local inflammatory response and resulting changes in lipid profiles (223–226, 305–307). In turn, these changes are thought to contribute to insulin resistance and to hamper patients' recovery.

Reiterer and colleagues were the first to suggest that SARS-CoV-2 triggers WAT dysfunction, which in turn contributes to adverse

COVID-19 outcomes (223). Indeed, these investigators reported that mouse (but not human) adipocytes infected with SARS-CoV-2 *in vitro* produced lower amounts of adiponectin – an insulin-sensitizing adipokine (308). Importantly, viral RNA and low adiponectin expression were evidenced in WAT from infected golden hamsters. These changes were associated with a robust inflammatory antiviral response in WAT and a systemic insulin-resistant state, suggesting that hyperglycemia in severe COVID-19 might result (at least in part) from infection-induced WAT dysfunction (223). Zickler and colleagues showed SARS-CoV-2 is frequently detectable in the WAT (SCAT and VAT) of patients deceased from COVID-19 (225). Remarkably, the virus was detected predominantly in the WAT of males who were overweight or obese. In female individuals, SARS-CoV-2 was also detected in WAT, although there was no clear correlation between fat mass and virus mRNA levels. In a hamster model of COVID-19, the authors also showed that SARS-CoV-2 spreads from the respiratory tract into WAT, where it continues to replicate, thereby leading to local inflammation and changes in whole-body metabolism. In *in vitro* infection experiments, the authors showed that ACE2 expression was strongly induced upon adipocyte differentiation, and provided mechanistic insight that lipid droplet metabolism is critical for SARS-CoV-2 propagation, since blocking lipid breakdown drastically reduced viral replication in mature adipocytes (225). Martinez-Colon and colleagues identified mature, lipid-laden adipocytes and macrophages as the two main cellular targets of SARS-CoV-2 in human WAT (226). Strikingly, preadipocytes are not permissive to infection – reinforcing the notion that lipid droplet metabolism is critical for SARS-CoV-2 propagation (225, 302). Colleluori and colleagues confirmed SARS-CoV-2's ability to infect mature adipocytes and further showed that infected adipocytes are less viable and have a smaller lipid droplet size and a higher prevalence of pyknotic nuclei, which are suggestive of infection-induced cell delipidation and death (305). In human individuals who deceased from COVID-19, Basolo and colleagues recently confirmed the presence of the SARS-CoV-2 genome in the SCAT, and further showed that SARS-CoV-2 infection activates the IFN- α pathway and induces the recruitment of NK cells, macrophages and T cells in the tissue (306). Most recently, Saccon and colleagues confirmed that WAT (i.e., thoracic SCAT) is a frequent extrapulmonary site where SARS-CoV-2 can be detected in patients who died from COVID-19 (307). Using adipocytes differentiated from primary stromal-vascular cells isolated from the SCAT or the VAT of individuals undergoing bariatric surgery, the authors also provided evidence that VAT adipocytes are more susceptible than SCAT adipocytes to SARS-CoV-2 infection *in vitro* (307). Although these observations were made *in vitro*, it appears that SARS-CoV-2 infection may have a depot-specific impact on ATs, likely due to the intrinsic differences between SCAT and VAT with regard to their cellular, molecular, and physiological characteristics, notably regarding lipid metabolism (47, 48). In a non-human primate model of COVID-19, SARS-CoV-2 was detected in SCAT but not in VAT or in epicardial AT (309). However, when evaluating the consequences of SARS-CoV-2 infection on WAT T cells, the authors showed that both SCAT and VAT T cells showed a drastic reduction in CD69 expression (309) – a standard marker of T cell

activation and residency in tissues (310–312) that is expressed by most tissue resident memory T cells (312–314). Thus, the loss of CD69 expression on SCAT and VAT T cells in SARS-CoV-2-infected animals might reflect a major change in the migratory potential of adipose T cells, and/or functional alterations in adipose-resident-T cells caused by inappropriate activation (315). Besides, it is acknowledged that T cell activation requires a coordinated rewiring of cellular metabolism (to support increase in cell size and clonal expansion, lineage polarization, and acquisition of effector function) – a process that is likely to be dependent upon tissue's metabolic rates and fuel requirements (316). Importantly, it has been reported that CD69 can function as a metabolic gatekeeper in T cells, notably regarding amino acid uptake (317). This demonstrates that in a model of mild infection, SCAT is selectively infected by SARS-CoV-2 although changes in the immune properties of AT are observed in both SCAT and VAT (309). Finally, while no reports are currently available on the detection of SARS-CoV-2 in BAT, it is noteworthy that ACE2 has been reported to be highly expressed in BAT, where it participates to the maintenance of thermogenesis and energy expenditure through the direct induction of UCP1 and activation of mitochondrial function (318).

Altogether, these findings demonstrated that ATs infection (mainly described for WAT) represents a relevant feature of COVID-19 and thus should be considered when investigating the mechanisms of disease pathogenesis (including immune responses), notably in at risk-populations such as obese and aged individuals.

Concluding remarks

Historically viewed as inert sites for energy storage, adipose tissues (ATs) are now appreciated as important regulators of many aspects of whole-body physiology, including immune responses. In this review, we remind that ATs harbor a plethora of innate and adaptive immune cells that shape their endocrine and metabolic functions and contribute to tissue repair and homeostasis as well as to immunosurveillance and immunoregulation. These last years, a wide range of pathogens (bacteria, parasites or viruses such as the respiratory viruses influenza and SARS-CoV-2) have been reported to target ATs, and eventually persist within. Notably, since ATs express ACE2 and SARS-CoV-2 replication is favored by the presence of lipid droplets, the hypothesis that ATs may constitute major reservoirs for viral shedding/spread and potentiators of local and systemic inflammation, has emerged as a possible explanation for the severe forms of COVID-19 in obese and aged individuals as well as for the enduring post-infection symptoms collectively termed long COVID. More generally, the demonstration that both some infections can persist in ATs that act as sources of subsequent disease, expands the knowledge of host-pathogen interactions, in which ATs should not be ignored. Beside inducing metabolic and inflammatory changes in the tissue, we describe how these infections also lead to alterations in the adipose immune landscape. We finally touch upon recent groundbreaking evidence implicating adipose resident memory T cells in host defense against certain pathogens, which show how vital the adipose immune system is for host defense against infection.

The translatability of these major breakthroughs to humans still remains to be established. Nevertheless, these fascinating results might allow to understand the differences in disease pathogenesis in fragile populations such as the elderly and obese individuals – who present with quantitative and qualitative changes in adipose immune cells. Increasing our understanding of the role of ATs immune cells might ultimately lead to the development of innovative preventive/therapeutic strategies (targeted immunomodulation) for the treatment of infectious diseases and effective vaccination in at-risk populations.

Author contributions

All authors listed have made a substantial, direct, and intellectual contribution to the work (reviewing of literature, writing and editing the manuscript, designing Figures and Tables), and approved the submitted version of the manuscript.

Funding

This study was supported by the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the University of Lille and the Institut Pasteur de Lille. JB received a grant (PhD fellowship) from Lille University and from the Institut Pasteur de Lille. GB received a

grant (PhD fellowship) from Lille University. IW received salary support by CNRS.

Acknowledgments

The authors warmly acknowledge Dr. Corinne Grangette for fruitful discussions.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

- Cinti S. The adipose organ at a glance. *Dis Model Mech* (2012) 5:588–94. doi: 10.1242/dmm.009662
- Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. *Cell* (2014) 156:20–44. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.012
- Ayari A, Wolowiczuk I. Physiology and pathophysiology of adipose tissue-derived cytokine networks. In: *Cytokine effector functions in tissues*. Academic Press. Elsevier Inc (2017). p. 33–50. doi: 10.1016/B978-0-12-804214-4.00001-4
- Znick BJ, Guerrero-Juarez CF, Horsley V, Plikus MV. Anatomical, physiological and functional diversity of adipose tissue. *Cell Metab* (2018) 27:68–83. doi: 10.1016/j.cmet.2017.12.002
- Gaspar RC, Pauli JR, Shulman GI, Muñoz VR. An update on brown adipose tissue biology: a discussion of recent findings. *Am J Physiol Endocrinol Metab* (2021) 320:E488–95. doi: 10.1152/ajpendo.00310.2020
- Wu J, Cohen P, Spiegelman BM. Adaptive thermogenesis in adipocytes: Is beige the new brown? *Genes Dev* (2013) 27:234–50. doi: 10.1101/gad.211649.112
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* (2003) 112:1796–808. doi: 10.1172/JCI200319246
- Ferrante AW. The immune cells in adipose tissue. *Diabetes Obes Metab* (2013) 15 Suppl 3, 34–38. doi: 10.1111/dom.12154
- Kane H, Lynch L. Innate immune control of adipose tissue homeostasis. *Trends Immunol* (2019) 40:857–72. doi: 10.1016/j.it.2019.07.006
- Cox AR, Chernis N, Maschelin PM, Hartig SM. Immune cells gate white adipose tissue expansion. *Endocrinology* (2019) 160:1645–58. doi: 10.1210/en.2019-00266
- Grant RW, Dixit VD. Adipose tissue as an immunological organ. *Obes Silver Spring Md* (2015) 23:512–8. doi: 10.1002/oby.21003
- Sun W, Modica S, Dong H, Wolfrum C. Plasticity and heterogeneity of thermogenic adipose tissue. *Nat Metab* (2021) 3:751–61. doi: 10.1038/s42255-021-00417-4
- Knights AJ, Wu J, Tseng Y-H. The heating microenvironment: Intercellular cross talk within thermogenic adipose tissue. *Diabetes* (2020) 69:1599–604. doi: 10.2337/db20-0303
- Aguado-Oyarzabal M, Emanuelli B. Immune cells in thermogenic adipose depots: The essential but complex relationship. *Front Endocrinol* (2022) 13. doi: 10.3389/fendo.2022.839360
- MacLaren R, Cui W, Cianflone K. Adipokines and the immune system: an adipocentric view. *Adv Exp Med Biol* (2008) 632:1–21. doi: 10.1007/978-0-387-78952-1_1
- Schäffler A, Schölmerich J. Innate immunity and adipose tissue biology. *Trends Immunol* (2010) 31:228–35. doi: 10.1016/j.it.2010.03.001

- Chen SX, Zhang L-J, Gallo RL. Dermal white adipose tissue: A newly recognized layer of skin innate defense. *J Invest Dermatol* (2019) 139:1002–9. doi: 10.1016/j.jid.2018.12.031
- Zhang L, Guerrero-Juarez CF, Hata T, Bapat SP, Ramos R, Plikus MV, et al. Dermal adipocytes protect against invasive staphylococcus aureus skin infection. *Science* (2015) 347:67–71. doi: 10.1126/science.1260972
- Song J, Deng T. The adipocyte and adaptive immunity. *Front Immunol* (2020) 11. doi: 10.3389/fimmu.2020.593058
- Cinti S. Adipose tissues and obesity. *Ital J Anat Embryol Arch Ital Anat Ed Embriol* (1999) 104:37–51.
- Cinti S. The Adipose Organ. In: Fantuzzi G, Mazzone T, (eds) *Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease*. Nutrition and Health. Humana Press. (2007). doi: 10.1007/978-1-59745-370-7_1
- Kajimura S. Adipose tissue in 2016: Advances in the understanding of adipose tissue biology. *Nat Rev Endocrinol* (2017) 13:69–70. doi: 10.1038/nrendo.2016.211
- Cinti S. The adipose organ. In: Fantuzzi G, Mazzone T, editors. *Adipose tissue and adipokines in health and disease*. Humana Press (2007). p. 3–19. doi: 10.1007/978-1-59745-370-7_1
- Zhang F, Hao G, Shao M, Nham K, An Y, Wang Q, et al. An adipose tissue atlas: An image-guided identification of human-like BAT and beige depots in rodents. *Cell Metab* (2018) 27:252–262.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2017.12.004
- De Fano M, Bartolini D, Tontolisi C, Vernigli C, Malara M, Galli F, et al. Adipose tissue plasticity in response to pathophysiological cues: A connecting link between obesity and its associated comorbidities. *Int J Mol Sci* (2022) 23:5511. doi: 10.3390/ijms23105511
- Sakers A, De Siqueira MK, Seale P, Villanueva CJ. Adipose-tissue plasticity in health and disease. *Cell* (2022) 185:419–46. doi: 10.1016/j.cell.2021.12.016
- Pellegrinelli V, Carobbio S, Vidal-Puig A. Adipose tissue plasticity: how fat depots respond differently to pathophysiological cues. *Diabetologia* (2016) 59:1075–88. doi: 10.1007/s00125-016-3933-4
- Lee Y-H, Mottillo EP, Granneman JG. Adipose tissue plasticity from WAT to BAT and in between. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis* (2014) 1842:358–69. doi: 10.1016/j.bbdis.2013.05.011
- Sady CH, Geiger K, Drexel H. Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology* (2012) 58:15–23. doi: 10.1159/000321319
- Cinti S. Adipose organ development and remodeling. *Compr Physiol* (2018) 8:1357–431. doi: 10.1002/cphy.c170042
- Morigny P, Boucher J, Arner P, Langin D. Lipid and glucose metabolism in white adipocytes: pathways, dysfunction and therapeutics. *Nat Rev Endocrinol* (2021) 17:276–95. doi: 10.1038/s41574-021-00471-8

32. Hull D, Segall MM. Distinction of brown from white adipose tissue. *Nature* (1966) 212:469–72. doi: 10.1038/212469a0

33. Rothwell NJ, Stock MJ. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Obes Rev* (1997) 5:550–6. doi: 10.1002/j.1550-8528.1997.tb00591.x

34. Klingenspor M. Cold-induced recruitment of brown adipose tissue thermogenesis. *Exp Physiol* (2003) 88:141–8. doi: 10.1113/eph8802508

35. Scheller EL, Burr AA, MacDougald OA, Cawthorn WP. Inside out: Bone marrow adipose tissue as a source of circulating adiponectin. *Adipocyte* (2016) 5:251–69. doi: 10.1080/21623945.2016.1149269

36. Scheller EL, Cawthorn WP, Burr AA, Horowitz MC, MacDougald OA. Marrow adipose tissue: Trimming the fat. *Trends Endocrinol Metab TEM* (2016) 27:392–403. doi: 10.1016/j.tem.2016.03.016

37. Lecka-Czernik B. Marrow fat metabolism is linked to the systemic energy metabolism. *Bone* (2012) 50:534–9. doi: 10.1016/j.bone.2011.06.032

38. Hardouin P, Bharass T, Lucas S. Bone marrow adipose tissue: To be or not to be a typical adipose tissue? *Front Endocrinol* (2016) 7:85. doi: 10.3389/fendo.2016.00085

39. Cornish J, Wang T, Lin J. Role of marrow adipocytes in regulation of energy metabolism and bone homeostasis. *Curr Osteoporos Rep* (2018) 16:116–22. doi: 10.1007/s11914-018-0425-0

40. Suchacki KJ, Cawthorn WP. Molecular interaction of bone marrow adipose tissue with energy metabolism. *Curr Mol Biol Rep* (2018) 4:41–9. doi: 10.1007/s40610-018-0096-8

41. Gesta S, Tseng Y-H, Kahn CR. Developmental origin of fat: Tracking obesity to its source. *Cell* (2007) 131:242–56. doi: 10.1016/j.cell.2007.10.004

42. Luong Q, Huang J, Lee KY. Deciphering white adipose tissue heterogeneity. *Biology* (2019) 8. doi: 10.3390/biology8020023

43. Abdullahi A, Jeschke MG. White adipose tissue browning: A double-edged sword. *Trends Endocrinol Metab TEM* (2016) 27:542–52. doi: 10.1016/j.tem.2016.06.006

44. Frontini A, Cinti S. Distribution and development of brown adipocytes in the murine and human adipose organ. *Cell Metab* (2010) 11:253–6. doi: 10.1016/j.cmet.2010.03.004

45. Townsend K, Tseng Y-H. Brown adipose tissue: Recent insights into development, metabolic function and therapeutic potential. *Adipocyte* (2012) 1:13–24. doi: 10.4161/adip.18951

46. Mo Q, Salley J, Roshan T, Baer LA, May FJ, Jachnig EJ, et al. Identification and characterization of a supraclavicular brown adipose tissue in mice. *JCI Insights* (2017) 2(11):e93166. doi: 10.1172/jci.insight.93166

47. Wajsbienberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* (2000) 21:697–738. doi: 10.1210/er.21.6.0415

48. Tchikoria T, Thomson T, Zhu Y, Karagiannides I, Pothoulakis C, Jensen MD, et al. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. *Cell Metab* (2013) 17:544–56. doi: 10.1016/j.cmet.2013.03.008

49. Tran TT, Yamamoto Y, Gesta S, Kahn CR. Beneficial effects of subcutaneous fat transplantation on metabolism. *Cell Metab* (2008) 7:410–20. doi: 10.1016/j.cmet.2008.04.004

50. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* (2004) 89(6):2548–56. doi: 10.1210/jc.2004-0395

51. Shuster A, Patlas M, Pithuis JH, Mountzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol* (2012) 85:1–10. doi: 10.1259/bjr/38447238

52. Driskell RR, Jaboda CAB, Chuang C-M, Watt FM, Horsley V. Defining dermal adipose tissue. *Exp Dermatol* (2014) 23:629–31. doi: 10.1111/exd.12450

53. Schneider MR. Coming home at last: dermal white adipose tissue. *Exp Dermatol* (2014) 23:634–5. doi: 10.1111/exd.12438

54. Kasza I, Suh Y, Wolny D, Clark RJ, Roopra A, Colman RJ, et al. Syndecan-1 is required to maintain intradermal fat and prevent cold stress. *PLoS Genet* (2014) 10:e1004514. doi: 10.1371/journal.pgen.1004514

55. Alexander CM, Kasza I, Yen CLE, Reeder SB, Hernando D, Gallo RL, et al. Dermal white adipose tissue: a new component of the thermogenic response. *J Lipid Res* (2015) 56:2061–9. doi: 10.1194/jlr.R062893

56. Hasnain GJ, Basu U, Du M, Ferryhough-Culver M, Dodson MV. Intermuscular and intramuscular adipose tissues: Bad vs. good adipose tissues. *Adipocyte* (2014) 3:242–55. doi: 10.4161/adip.28546

57. Gong Z, Tan E, Yalaz S, Muzumdar R. Hepatic lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease in aging. *Mol Cell Endocrinol* (2017) 455:115–30. doi: 10.1016/j.mce.2016.12.022

58. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* (2014) 2:901–10. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70032-4

59. Betz MJ, Enerbäck S. Human brown adipose tissue: What we have learned so far. *Diabetes* (2015) 64:2352–60. doi: 10.2337/db15-0146

60. Saito M, et al. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes* (2009) 58:1526–31. doi: 10.2337/db09-0530

61. Lee P, Swarbrick MM, Ho KKY. Brown adipose tissue in adult humans: a metabolic renaissance. *Endocr Rev* (2013) 34:413–38. doi: 10.1210/er.2012-1081

62. Naveiras O, Nardi V, Wenzel PL, Fahey F, Daley GQ. Bone marrow adipocytes as negative regulators of the hematopoietic microenvironment. *Nature* (2009) 460:259–63. doi: 10.1038/nature08099

63. Miggitsch C, et al. Human bone marrow adipocytes display distinct immune regulatory properties. *EBioMedicine* (2019) 46:387–98. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.07.023

64. Scheller EL, Doucette CR, Learman BS, Cawthorn WP, Khandaker S, Benjamin Schell B, et al. Region-specific variation in the properties of skeletal adipocytes reveals regulated and constitutive marrow adipose tissues. *Nat Commun* (2015) 6:7808. doi: 10.1038/ncomms8808

65. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest* (2011) 121:2094–101. doi: 10.1172/JCI45887

66. Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI, Kim JB. Adipose tissue remodeling: Its role in energy metabolism and metabolic disorders. *Front Endocrinol* (2016) 7:30. doi: 10.3389/fendo.2016.00030

67. Jeffery E, Church CD, Holtrup B, Colman L, Rodheffer MS. Rapid depot-specific activation of adipocyte precursor cells at the onset of obesity. *Nat Cell Biol* (2015) 17:376–85. doi: 10.1038/ncb3122

68. Tang HN, Tang CY, Man XF, Tan SW, Guo Y, Tang J, et al. Plasticity of adipose tissue in response to fasting and refeeding in male mice. *Nutr Metab* (2017) 14:3. doi: 10.1186/s12986-016-0159-x

69. Chouchani ET, Kazak L, Spiegelman BM. New advances in adaptive thermogenesis: UCP1 and beyond. *Cell Metab* (2019) 29:27–37. doi: 10.1016/j.cmet.2018.11.002

70. Berry R, Jeffery E, Rodheffer MS. Weighing in on adipocyte precursors. *Cell Metab* (2014) 19:8–20. doi: 10.1016/j.cmet.2013.10.003

71. Ghaben AJ, Scherer PE. Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol* (2019) 20:242–58. doi: 10.1038/s41580-018-0093-z

72. Rodheffer MS, Birsoy K, Friedman JM. Identification of white adipocyte progenitor cells in vivo. *Cell* (2008) 135:240–9. doi: 10.1016/j.cell.2008.09.036

73. MacLean PS, Higgins JA, Giles ED, Sherk VD, Jackman MR. The role for adipose tissue in weight regain after weight loss. *Obes Rev* (2015) 16:45–54. doi: 10.1111/obr.12255

74. Mancuso P, Bouchard B. The impact of aging on adipose function and adipokine synthesis. *Front Endocrinol* (2019) 10:137. doi: 10.3389/fendo.2019.00137

75. Zoico E, Rubel S, De Caro A, Nori N, Mazzali G, Fartin F, et al. Brown and beige adipose tissue and aging. *Front Endocrinol* (2019) 10:368. doi: 10.3389/fendo.2019.00368

76. Alcalá M, Calderon-Dominguez M, Serra D, Herrero L, Viana M. Mechanisms of impaired brown adipose tissue recruitment in obesity. *Front Physiol* (2019) 10:94. doi: 10.3389/fphys.2019.00094

77. Reyes-Farias M, Fos-Domenech J, Serra D, Herrero L, Sánchez-Infantes D. White adipose tissue dysfunction in obesity and aging. *Biochem Pharmacol* (2021) 192:114723. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114723

78. Ma X, Xu L, Gavrilova O, Mueller E. Role of forkhead box protein A3 in age-associated metabolic decline. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2014) 111:14289–94. doi: 10.1073/pnas.1407640111

79. Ambrosi TH, Scialdone A, Graja A, Gohlke S, Janik AM, Bocian C, et al. Adipocyte accumulation in the bone marrow during obesity and aging impairs stem cell-based hematopoietic and bone regeneration. *Cell Stem Cell* (2017) 20:771–784. doi: 10.1016/j.stem.2017.02.009

80. Patel VS, Chan ME, Rubin J, Rubin CT. MARROW ADIPOSITIVITY AND HEMATOPOIESIS IN AGING AND OBESITY: EXERCISE AS AN INTERVENTION. *Curr Osteoporos Rep* (2018) 16:105–15. doi: 10.1007/s11914-018-0424-1

81. Pérez LM, et al. 'Adipaging': ageing and obesity share biological hallmarks related to a dysfunctional adipose tissue. *J Physiol* (2016) 594:3187–207. doi: 10.1113/jp271691

82. Tam BT, Moraes JA, Santos S. Obesity and ageing: Two sides of the same coin. *Obes Rev* (2020) 21:e12991. doi: 10.1111/obr.12991

83. Kotzbeck P, Giordano A, Mondini E, Murano I, Severi I, Venema W, et al. Brown adipose tissue whitening leads to brown adipocyte death and adipose tissue inflammation. *J Lipid Res* (2018) 59:784–94. doi: 10.1194/jlr.M079665

84. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* (2004) 84:277–359. doi: 10.1152/physrev.00015.2003

85. Barbatelli G, Murano I, Madsen L, Hao Q, Jimenez M, Kristiansen K, et al. The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* (2010) 298:E1244–53. doi: 10.1152/ajpendo.00600.2009

86. Sidossis L, Kajimura S. Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest* (2015) 125:478–86. doi: 10.1172/JCI78362

87. Cinti S. Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ. *Am J Physiol Endocrinol Metab* (2009) 297:E977–986. doi: 10.1152/ajpendo.00183.2009

88. Wang QA, Tao C, Gupta RK, Scherer PE. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nat Med* (2013) 19:1338–44. doi: 10.1038/nm.3324

89. Lee Y-H, Petkova AP, Konkar AA, Granneman JG. Cellular origins of cold-induced brown adipocytes in adult mice. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* (2015) 29:286–99. doi: 10.1096/fj.14-263038

90. Lucchini FC, Wuxest S, Challa TD, Item F, Modica S, Borsigrova M, et al. ASK1 inhibits browning of white adipose tissue in obesity. *Nat Commun* (2020) 11:1642. doi: 10.1038/s41467-020-15483-7

91. Shimizu I, Walsh K. The whitening of brown fat and its implications for weight management in obesity. *Curr Obes Rep* (2015) 4:224–9. doi: 10.1007/s13679-015-0157-8

92. Bagchi M, Kim LA, Boucher J, Walthe TE, Kahn CR, D'Amore PA, et al. Vascular endothelial growth factor is important for brown adipose tissue development and maintenance. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* (2013) 27:3257–71. doi: 10.1096/fj.12.221812

93. Shimizu I, Arahimian T, Kikuchi R, Shimizu A, Papanicolaou KN, MacLaughlan S, et al. Vascular rarefaction mediates whitening of brown fat in obesity. *J Clin Invest* (2014) 124:1099–112. doi: 10.1172/JCI71643

94. Rosenwald M, Perdikiari A, Bülicke T, Wolftrum C. Bi-directional interconversion of brown and white adipocytes. *Nat Cell Biol* (2013) 15:659–67. doi: 10.1038/ncb2740

95. Althuler-Keylin S, Shinoda K, Hasegawa Y, Ikeda K, Hong H, Kang Q, et al. Beige adipocyte maintenance is regulated by autophagy-induced mitochondrial clearance. *Cell Metab* (2016) 24:402–19. doi: 10.1016/j.cmet.2016.08.002

96. Porter C, Choudhri M, Sidonis LS. The therapeutic potential of brown adipocytes in humans. *Front Endocrinol* (2015) 6:156. doi: 10.3389/fendo.2015.00156

97. Bartelt A, Haerem J. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat Rev Endocrinol* (2014) 10:24–36. doi: 10.1038/nrendo.2013.204

98. Doherty DG, O'Farrelly C. Innate and adaptive lymphoid cells in the human liver. *Immunol Rev* (2000) 174:5–20. doi: 10.1034/j.1600-0528.2002.017416.x

99. Lynch L, Golden-Mason L, Egan M, O'Herilighy C, O'Farrelly C. Cells with haematopoietic stem cell phenotype in adult human endometrium: relevance to infertility? *Hum Reprod* (2007) 22:419–26. doi: 10.1093/humrep/ddi456

100. Nilsen S, Pedersen BK. Skeletal muscle as an immunogenic organ. *Curr Opin Pharmacol* (2008) 8:346–51. doi: 10.1016/j.coph.2008.02.005

101. Soto-Tinoco E, Guerrero-Vargas NN, Ruiz RM. Interaction between the hypothalamus and the immune system. *Exp Physiol* (2016) 101:463–71. doi: 10.1113/EP08560

102. Camarini V, Panwala C, Kronenberg M. Regional specialization of the mucosal immune system. Intraepithelial lymphocytes of the large intestine have a different phenotype and function than those of the small intestine. *J Immunol Baltim Md 1950* (1993) 151:1765–76. doi: 10.4049/jimmunol.151.4.1765

103. Esley MA, Hand L, O'Shea D, Lynch L. Interplay between the immune system and adipose tissue in obesity. *J Endocrinol* (2014) 223:R41–48. doi: 10.1530/JOE-13-0516

104. Valde R, Gupta MK, Nagaraja GP. Is adipose tissue an immunological organ? *Crit Rev Immunol* (2019) 39(6):481–90. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2020035457

105. Hu MC, Ikin M. Lymphatic anatomy. *Tech Vasc Interv Radiol* (2016) 19:247–54. doi: 10.1053/j.viv.2016.10.003

106. Choi I, Lee S, Hong Y-K. The new era of the lymphatic system: no longer secondary to the blood vascular system. *Cold Spring Harb Perspect Biol* (2012) 2:a006445. doi: 10.1101/cshperspect.a006445

107. Escobedo N, Oliver G. The lymphatic vasculature: Its role in adipose metabolism and obesity. *Cell Metab* (2017) 26:598–609. doi: 10.1016/j.cmet.2017.07.020

108. Magold AI, Swartz MA. Pathogenic exploitation of lymphatic vessels. *Cells* (2022) 11:979. doi: 10.3390/cells11060979

109. Card CM, Yu SS, Swartz MA. Emerging roles of lymphatic endothelium in regulating adaptive immunity. *J Clin Invest* (2014) 124:943–52. doi: 10.1172/JCI733316

110. Dienerich LC, Seidel CD, Detmar M. Lymphatic vessels: new targets for the treatment of inflammatory diseases. *Angogenesis* (2014) 17:359–71. doi: 10.1007/s10456-013-9408-1

111. Kerjaschki D. The lymphatic vasculature revisited. *J Clin Invest* (2014) 124:874–7. doi: 10.1172/JCI74854

112. Randolph GJ, Angeli V, Swartz MA. Dendritic-cell trafficking to lymph nodes through lymphatic vessels. *Nat Rev Immunol* (2005) 5:617–28. doi: 10.1038/nri1670

113. von der Weid P-Y, Rainey KJ. Review article: lymphatic system and associated adipose tissue in the development of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* (2010) 32:697–711. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04407.x

114. Liao S, von der Weid PY. Lymphatic system: An active pathway for immune protection. *Semin Cell Dev Biol* (2015) 38:83–9. doi: 10.1016/j.semcdb.2014.11.012

115. Kataru RP, Baik JE, Park HJ, Waiser T, Rehal S, Shin JY, et al. Regulation of immune function by the lymphatic system in lymphedema. *Front Immunol* (2019) 10. doi: 10.3389/fimmu.2019.00470

116. Redondo PAG, Gilbert F, Zaverucha-do-Valle C, Pereira Pena Dutra T, De Paula Ayres-Silva J, Fernandes N, et al. Lymphatic vessels in human adipose tissue. *Cell Tissue Res* (2020) 379:511–20. doi: 10.1007/s00441-019-03108-5

117. Vraniova Z, Vlasik R, Cihkova T, Gojda J, Potočková J, Šiklůvá M, et al. Lymphatic drainage affects lipolytic activity of femoral adipose tissue in women. *Int J Obes* (2020) 44:1974–8. doi: 10.1038/s41366-020-0559-x

118. Harvey NL. The link between lymphatic function and adipose biology. *Ann N Y Acad Sci* (2008) 1131:82–8. doi: 10.1196/annals.1413.007

119. Pond CM, Mattacks CA. Interactions between adipose tissue around lymph nodes and lymphoid cells in vitro. *J Lipid Res* (1995) 36:2219–31. doi: 10.1016/S0022-2275(20)92006-3

120. Pond CM, Mattacks CA. In vivo evidence for the involvement of the adipose tissue surrounding lymph nodes in immune responses. *Immunol Lett* (1998) 63:159–67. doi: 10.1016/S0165-2478(98)00074-1

121. Pond CM, Mattacks CA. The source of fatty acids incorporated into proliferating lymphoid cells in immune-stimulated lymph nodes. *Br J Nutr* (2003) 89:375–82. doi: 10.1079/BJN200202784

122. Mattacks CA, Sadler D, Pond CM. Site-specific differences in fatty acid composition of dendritic cells and associated adipose tissue in prepubertal depot, mesentery, and omentum and their modulation by chronic inflammation and dietary lipids. *Lipid Res* (2004) 2:107–29. doi: 10.1089/lrb.2004.2.107

123. Mattacks CA, Sadler D, Pond CM. The cellular structure and lipid/protein composition of adipose tissue surrounding chronically stimulated lymph nodes in rats. *J Anat* (2003) 202:551–61. doi: 10.1046/j.1469-7580.2003.00188.x

124. Pond CM. Paracrine relationships between adipose and lymphoid tissues: implications for the mechanism of HIV-associated adipose redistribution syndrome. *Trends Immunol* (2003) 24:13–8. doi: 10.1016/S1471-4996(02)00004-2

125. Corvera S. Cellular heterogeneity in adipose tissues. *Annu Rev Physiol* (2021) 83:257–78. doi: 10.1146/annurev-physiol-031620-095446

126. Eto H, Suga H, Matsumoto D, Inoue K, Aoi N, Kato H, et al. Characterization of structure and cellular components of aspirated and excised adipose tissue. *Plast Reconstr Surg* (2009) 124:1087–97. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181b5a3f1

127. Villarroya F, Cerojo R, Villarroya J, Gavaldà-Navarro A, Giralt M. Toward an understanding of how immune cells control brown and beige adipobiology. *Cell Metab* (2018) 27:954–61. doi: 10.1016/j.cmet.2018.04.006

128. Omran F, Christian M. Inflammatory signaling and brown fat activity. *Front Endocrinol* (2020) 11:156. doi: 10.3389/fendo.2020.00156

129. Trim WV, Lynch L. Immune and non-immune functions of adipose tissue leukocytes. *Nat Rev Immunol* (2022) 22:571–86. doi: 10.1038/s41577-021-00635-7

130. Caspar-Baugail S, et al. Adipose tissues as an ancestral immune organ: site-specific change in obesity. *FEBS Lett* (2005) 579:3487–92. doi: 10.1016/j.febslet.2005.05.031

131. Duffaut C, Zakaroff-Girard A, Bourlier V, Decaux P, Matras M, Chiotasso P, et al. Interplay between human adipocytes and T lymphocytes in obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (2009) 29:1608–14. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.192583

132. McLaughlin T, Liu LF, Lamenola C, Shen L, Meston J, Rivas H, et al. T-Cell profile in adipose tissue is associated with insulin resistance and systemic inflammation in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (2014) 34:2637–43. doi: 10.1161/ATVBAHA.134.304636

133. MacDougall CE, Longhi MP. Adipose tissue dendritic cells in steady-state. *Immunology* (2019) 156:228–34. doi: 10.1111/imm.13034

134. MacDougall CE, Wood EG, Loschko J, Scaglitti V, Casidy PC, Robinson ME, et al. Visceral adipose tissue immune homeostasis is regulated by the crosstalk between adipocytes and dendritic cell subsets. *Cell Metab* (2018) 27:588–601.e4. doi: 10.1016/j.cmet.2018.02.007

135. Amano SU, Cohen JL, Vangala P, Tencerova M, Nicoloso SM, Yawo JC, et al. Local proliferation of macrophages contributes to obesity-associated adipose tissue inflammation. *Cell Metab* (2014) 19:162–71. doi: 10.1016/j.cmet.2013.11.017

136. Watanabe Y, Nagai Y, Honda H, Okamoto N, Yanagishita T, Ogasawara M, et al. Bidirectional crosstalk between neutrophils and adipocytes promotes adipose tissue inflammation. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* (2019) 33:11821–35. doi: 10.1096/fj.2019004778R

137. Talakdar S, Oh DY, Bandyopadhyay G, Li D, Xu J, McNelis J, et al. Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase. *Nat Med* (2012) 18:1407–12. doi: 10.1038/nm.2885

138. Liu J, Divoux A, Sun J, Zhang J, Clement K, Glickman JN, et al. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice. *Nat Med* (2009) 15:940–5. doi: 10.1038/nm.1994

139. Tanaka A, Nishimura Y, Matsuda A, Ohmori K, Matsuda H. Mast cells function as an alternative modulator of adipogenesis through 15-lipoxygenase-12, 14-prostaglandin 12. *Am J Physiol Cell Physiol* (2011) 301:C1369–1367. doi: 10.1152/ajpcell.00514.2010

140. Wu D, Minkofsky AB, Liang HE, Ricardo-Gonzalez RR, Jonathan HA, Bando JK, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science* (2011) 332:243–7. doi: 10.1126/science.1201475

141. Brigger D, Riether C, van Brummelen R, Mosher KI, Shiu A, Ding Z, et al. Eosinophils regulate adipose tissue inflammation and sustain physical and immunological fitness in old age. *Nat Metab* (2020) 2:688–702. doi: 10.1038/s42255-020-0228-3

142. Theurich S, Tsoussidis E, Hansen R, Lempradl AM, Mauer J, Timper K, et al. IL-6/Stat3-Dependent induction of a distinct, obesity-associated NK cell subpopulation deteriorates energy and glucose homeostasis. *Cell Metab* (2017) 26:171–184.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2017.05.018

143. Lynch L, Michelet X, Zhang S, Brennan PJ, Moserman A, Lester C, et al. Regulatory nTreg cells lack PLZF expression and control treg cell and macrophage homeostasis in adipose tissue. *Nat Immunol* (2015) 16:85–95. doi: 10.1038/ni.3047

144. Lynch L, Nowak M, Varghese B, Clark J, Hogan AE, Tonavidi V, et al. Adipose tissue invariant NKT cells protect against diet-induced obesity and metabolic disorder through regulatory cytokine production. *Immunity* (2012) 37:574–87. doi: 10.1016/j.immuni.2012.06.016

145. Boulmonar S, Michelet X, Duquette D, Alvarez D, Hogan AE, Dold C, et al. Adipose type one innate lymphoid cells regulate macrophage homeostasis through targeted cytotoxicity. *Immunity* (2017) 46:273–86. doi: 10.1016/j.immuni.2017.01.008

146. Wang H, Shen L, Sun X, Liu F, Feng W, Jiang C, et al. Adipose group 1 innate lymphoid cells promote adipose tissue fibrosis and diabetes in obesity. *Nat Commun* (2019) 10:3254. doi: 10.1038/s41467-019-11270-1

147. Minkofsky AB, Naabbaum JC, Liang HE, Dyken SF, Cheng LE, Mohapatra A, et al. Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages. *J Exp Med* (2013) 210(3):535–49. doi: 10.1084/jem.20121964

148. Köhlgrüber AC, Gal-Or ST, LaMarche NM, Shiranaki M, Duquette D, Kouy HF, et al. $\gamma\delta$ T cells producing interleukin-17A regulate adipose regulatory T cell homeostasis and thermogenesis. *Nat Immunol* (2018) 19:864–74. doi: 10.1038/s41590-018-0094-2

149. Touzali A, Lehnen A. Role of MAIT cells in metabolic diseases. *Mol Immunol* (2021) 130:142–7. doi: 10.1016/j.molimm.2020.12.014

150. Magalhaes I, Pingris K, Poitou C, Besseles S, Versteck N, Kiaz B, et al. Mucosal-associated invariant T cell alterations in obese and type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* (2015) 125:1752–62. doi: 10.1172/JCI78941

151. Carnell CD, Günther P, Lee A, Goldberg EL, Spadaro O, Youm YH, et al. Aging induces an Nlrp3 inflammasome-dependent expansion of adipose b cells that impairs metabolic homeostasis. *Cell Metab* (2019) 30:1024–1039.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2019.10.006

152. Frasca D, Ferracci F, Diaz A, Romero M, Lechner S, Blomberg BB. Obesity decreases b cell responses in young and elderly individuals. *Obes Silver Spring Md* (2016) 24:615–25. doi: 10.1002/oby.21383

153. Kintscher U, Hartge M, Hess K, Foryst-Ludwig A, Clemenz M, Wabitsch M, et al. T-Lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (2008) 28:1304–10. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.165100

154. Bertola A, Cacci T, Rousseau D, Bourlier V, Duffaut C, Bonnafant S, et al. Identification of adipose tissue dendritic cells correlated with obesity-associated insulin-resistance and inducing Th17 responses in mice and patients. *Diabetes* (2012) 61:2238–47. doi: 10.2337/db11-1274

155. Feser M, Herrero L, Cipolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med* (2009) 15:930–9. doi: 10.1038/nm.2002

156. Nishimura S, Marabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med* (2009) 15:914–20. doi: 10.1038/nm.1964

157. Moysidou M, Karaliota S, Kodala E, Salagianni M, Koutmari Y, Katsouda A, et al. CD8+ T cells in beige adipogenesis and energy homeostasis. *JCI Insight* (2018) 3:95456. doi: 10.1172/jci.insight.95456

158. Platell C, Cooper D, Papadimitriou JM, Hall JC. The omentum. *World J Gastroenterol* (2000) 6:169–76. doi: 10.3748/wjg.v6.i2.169

159. Moro K, Yamada T, Tanabe M, Takeuchi T, Ikawa T, Kawamoto H, et al. Innate production of T h 2 cytokines by adipose tissue-associated c-kit + sca-1 + lymphoid cells. *Nature* (2010) 463:540–4. doi: 10.1038/nature08636

160. Elewa YHA, Ichii O, Otsuka S, Hashimoto Y, Kon Y. Characterization of mouse mediastinal fat-associated lymphoid clusters. *Cell Tissue Res* (2014) 357:731–41. doi: 10.1007/s00441-014-1889-6

161. Jackson-Jones LH, Duncan SM, Magalhaes MS, Campbell SM, Maizels RM, McSorley HJ, et al. Fat-associated lymphoid clusters control local IgM secretion during pleural infection and lung inflammation. *Nat Commun* (2016) 7:12651. doi: 10.1038/ncomms12651

162. Rangel-Moreno J, Moyron-Quiroz JE, Carragher DM, Kusser K, Hartson L, Moquin A, et al. Omentum milk spots develop in the absence of lymphoid tissue-inducer cells and support b and T cell responses to peritoneal antigens. *Immunity* (2009) 30:731–43. doi: 10.1016/j.immuni.2009.03.014

163. Cruz-Migoni S, Caamato J. Fat-associated lymphoid clusters in inflammation and immunity. *Front Immunol* (2016) 7:612. doi: 10.3389/fimmu.2016.00612

164. Frasca D, Blomberg BB. Adipose tissue: A tertiary lymphoid organ: Does it change with age? *Gerontology* (2020) 66:114–21. doi: 10.1159/000502036

165. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol* (2007) 3:716–24. doi: 10.1038/nrcprheum0674

166. Lafont M. Historical perspectives in fat cell biology: the fat cell as a model for the investigation of hormonal and metabolic pathways. *Am J Physiol Cell Physiol* (2012) 302:C327–59. doi: 10.1152/ajpcell.00168.2011

167. Recinella L, Orlando G, Ferrante C, Chiavarelli A, Brunetti L, Leone S. Adipokines: New potential therapeutic target for obesity and metabolic, rheumatic, and cardiovascular diseases. *Front Physiol* (2020) 11. doi: 10.3389/fphys.2020.578966

168. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* (2007) 380:24–30. doi: 10.1016/j.cca.2007.01.026

169. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* (2000) 96:1723–32. doi: 10.1182/blood.V96.5.1723

170. Lord GM. Leptin as a proinflammatory cytokine. *Contrib Nephrol* (2006) 151:151–64. doi: 10.1159/000095326

171. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI, et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* (1998) 394(6696):897–901. doi: 10.1038/29795

172. Cava AL, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol* (2004) 4:371–9. doi: 10.1038/nri1350

173. Kopp A, Buechler C, Neumeier M, Weigert J, Aslanidis C, Schölmerich J, et al. Innate immunity and adipocyte function: ligand-specific activation of multiple toll-like receptors modulates cytokine, adipokine, and chemokine secretion in adipocytes. *Obes Silver Spring Md* (2009) 17:648–56. doi: 10.1038/oby.2008.607

174. Frasca D, Diaz A, Romero M, Thaller S, Blomberg BB. Secretion of autoimmune antibodies in the human subcutaneous adipose tissue. *PLoS One* (2018) 13:e0197472. doi: 10.1371/journal.pone.0197472

175. Poggi M, Jager J, Paulmyer-Lacroix O, Peiretti F, Gremeaux T, Verdier M, et al. The inflammatory receptor CD40 is expressed on human adipocytes: contribution to crosstalk between lymphocytes and adipocytes. *Diabetologia* (2009) 52:1152–63. doi: 10.1007/s00125-009-1267-1

176. Huh JY, Kim JI, Park YJ, Hwang IJ, Lee YS, Sohn JH, et al. A novel function of adipocytes in lipid antigen presentation to INKT cells. *Mol Cell Biol* (2013) 33:328–39. doi: 10.1128/MCB.00552-12

177. Xiao L, Yang X, Lin Y, Li S, Jiang J, Qian S, et al. Large Adipocytes function as antigen-presenting cells to activate CD4(+) T cells via upregulating MHCI in obesity. *Int J Obes* (2016) 40:112–20. doi: 10.1038/ijo.2015.145

178. Caputa G, Matsushita M, Sarin DE, Kabat AM, Edwards-Hicks J, Grazes KM, et al. Intracellular infection and immune system cues revive adipocytes to acquire immune function. *Cell Metab* (2022) 34:747–760.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2022.04.008

179. Honec R, Schultz-Cherry S. Impact of obesity on influenza a virus pathogenesis, immune response, and evolution. *Front Immunol* (2019) 10. doi: 10.3389/fimmu.2019.01071

180. Enshler WB. *Influenza and Aging*. In: Goldstein AL (eds) *Biomedical Advances in Aging*. GWUMC Department of Biochemistry Annual Spring Symposium. Springer, Boston, MA. (1990). doi: 10.1007/978-1-4613-0513-2_51

181. Cheng WA, Turner L, Mazerelis Ruiz CJ, Tanaka ML, Congrave-Wilson Z, Lee Y, et al. Clinical manifestations of COVID-19 differ by age and obesity status. *Influenza Other Respir Viruses* (2022) 16:255–64. doi: 10.1111/irv.12918

182. Thomas AL, Alarcon PC, Divanovic S, Chougnet CA, Hildeman DA, Moreno-Fernandez ME. Implications of inflammatory states on dysfunctional immune responses in aging and obesity. *Front Aging* (2021) 2. doi: 10.3389/fragi.2021.732414

183. De Carvalho FG, Justice JN, de Freitas EC, Kerahaw EE, Spatka LM. Adipose tissue quality in aging: How structural and functional aspects of adipose tissue impact skeletal muscle quality. *Nutrients* (2019) 11:2553. doi: 10.3390/nu11112553

184. Agarwal P, Khan SR, Verma SC, Beg M, Singh K, Mitra K, et al. Mycobacterium tuberculosis persistence in various adipose depots of infected mice and the effect of anti-tubercular therapy. *Microbes Infect* (2014) 16:571–80. doi: 10.1016/j.micinf.2014.04.006

185. Neyrolles O, Hernández-Pando R, Pietri-Rouxel F, Fornès P, Tailleur L, Barriss Payin JA, et al. Is adipose tissue a place for mycobacterium tuberculosis persistence? *PLoS One* (2006) 1:e43. doi: 10.1371/journal.pone.0000043

186. Beigier-Bornpadre M, Montagna GN, Kühn AA, Lozza L, Weiner J, Kupz A, et al. Mycobacterium tuberculosis infection modulates adipose tissue biology. *PLoS Pathog* (2017) 13. doi: 10.1371/journal.ppat.1006676

187. Bechah Y, et al. Persistence of conitella burnetii, the agent of q fever, in murine adipose tissue. *PLoS One* (2014) 9:e97503. doi: 10.1371/journal.pone.0097503

188. Bechah Y, Padlock CD, Capo C, Mege J-L, Raoult D. Adipose tissue serves as a reservoir for recrudescence rickettsia prowazekii infection in a mouse model. *PLoS One* (2010) 5:e8547. doi: 10.1371/journal.pone.0080547

189. Sashinami H, Nakane A. Adiponectin is required for enhancement of CCL2 expression in adipose tissue during listeria monocytogenes infection. *Cytokine* (2010) 50:170–4. doi: 10.1016/j.cyto.2009.12.005

190. Shi Y, Liu Y, Murrin A, Raudonikiene-Mancevska A, Ayach BR, Yu Z, et al. Chlamydia pneumoniae inhibits differentiation of progenitor adipose cells and impairs insulin signaling. *J Infect Dis* (2008) 197:439–48. doi: 10.1093/infdis/jin104

191. Walenna NF, Kurihara Y, Chou B, Ishii K, Soejima T, Itoh R, et al. Chlamydia pneumoniae exploits adipocyte lipid chaperone FABP4 to facilitate fat mobilization and intracellular growth in murine adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* (2018) 495:353–9. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.11.005

192. Harnes F, Kopp A, Bala M, Buechler C, Falk W, Salzberger B, et al. Intracellular survival of staphylococcus aureus in adipocyte-like differentiated 3T3-L1 cells is glucose dependent and alters cytokine, chemokine, and adipokine secretion. *Endocrinology* (2011) 152:4148–57. doi: 10.1210/en.2011-0103

193. Han S-J, Glatman Zaretsky A, Andrade-Oliveira V, Collins N, Dnrtsev A, Shaik J, et al. White adipose tissue is a reservoir for memory T cells and promotes protective memory responses to infection. *Immunity* (2017) 47:1154–1168.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2017.11.009

194. Shoemaker JP, Hoffman RV, Huffman DG. Trypanosoma cruzi: Preference for brown adipose tissue in mice by the tulahuén strain. *Exp Parasitol* (1970) 27:403–7. doi: 10.1016/0014-4894(70)90045-7

195. Lenzi HL, Oliveira DN, Lima MT, Gattao CR. Trypanosoma cruzi: paninfectivity of CL strain during murine acute infection. *Exp Parasitol* (1996) 84:16–27. doi: 10.1006/expr.1996.0086

196. Buckner FS, Wilson AJ, Van Voorhis WC. Detection of live trypanosoma cruzi in tissues of infected mice by using histochemical stain for β-galactosidase. *Infect Immun* (1999) 67:403–9. doi: 10.1128/IAI.67.1.403-409.1999

197. Trindade S, Rijo-Ferreira F, Carvalho T, Pinto-Neves D, Guegan F, Aresta-Branco F, et al. Trypanosoma brucei parasites occupy and functionally adapt to the adipose tissue in mice. *Cell Host Microbe* (2016) 19:837–48. doi: 10.1016/j.chom.2016.05.002

198. Caljon G, Reet NV, Trex CD, Vermeersch M, Pérez-Morga D, Abbeele JVD. The dermis as a delivery site of trypanosoma brucei for tsetse flies. *PLoS Pathog* (2016) 12: e1005744. doi: 10.1371/journal.ppat.1005744

199. Capewell P, Cren-Travaille C, Marchesi F, Johnston P, Clucas C, Benson RA, et al. The skin is a significant but overlooked anatomical reservoir for vector-borne African trypanosomes. *eLife* 5:e17716. doi: 10.7554/eLife.17716

200. Wilairatana P, Riganti M, Puchadapirom P, Panpoowong B, Vannaphan S, Udomsangpetch R, et al. Prognostic significance of skin and subcutaneous fat sequestration of parasites in severe falciparum malaria. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* (2000) 31:203–12.

201. Franke-Fayard B, Fonager J, Braks A, Khan SM, Janse CJ. Sequestration and tissue accumulation of human malaria parasites: Can we learn anything from rodent models of malaria? *PLoS Pathog* (2010) 6(9):e1001032. doi: 10.1371/journal.ppat.1001032

202. Franke-Fayard B, Janse CJ, Cunha-Rodrigues M, Ramesar J, Büscher P, Que I, et al. Murine malaria parasite sequestration: CD36 is the major receptor, but cerebral pathology is unlinked to sequestration. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2005) 102:11468–73. doi: 10.1073/pnas.0503386102

203. Michel G, Ferrua B, Lang T, Maddugoda MP, Murro P, Pomares C, et al. Luciferase-expressing leishmania infantum allows the monitoring of amastigote population size, *in vivo*, *ex vivo* and *in vitro*. *PLoS Negl Trop Dis* (2011) 5:e1323. doi: 10.1371/journal.pntd.0001323

204. Schweig A, Pisani DF, Pomares C, Majoer A, Lucas-Gervais S, Jager J, et al. Identification of adipocytes as target cells for leishmania infantum parasites. *Sci Rep* (2021) 11:21275. doi: 10.1038/s41598-021-00443-y

205. Dhurandhar NV, Whigham LD, Abbott DH, Schultz-Darken NJ, Israel BA, Bradley SM, et al. Human adenovirus ad-36 promotes weight gain in Male rhesus and marmoset monkeys. *J Nutr* (2002) 132:3155–60. doi: 10.1093/jn/131.10.3155

206. Pontiero E, Cangemi R, Mariani S, Casella G, De Cesare A, Trovato FM, et al. Adenovirus 36 DNA in human adipose tissue. *Int J Obes* (2015) 39:1761–4. doi: 10.1038/ijo.2015.163

207. Salehian B, Forman SJ, Kandeel FR, Bruner DE, He J, Atkinson RL, et al. Adenovirus 36 DNA in adipose tissue of patient with unusual visceral obesity. *Emerg Infect Dis* (2010) 16:850–2. doi: 10.3201/eid1605.091271

208. Barrera-Alcocer J, Garcia-Benavides L, Muñoz-Valle JF, de la Cruz-Mosso U, González RA, Luquín S, et al. Presence of adenovirus-36 DNA in adipose tissue of women: Relationship with adipocyte morphology and the expression of C/EBP β and HIF-1 α . *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther* (2021) 14:477–86. doi: 10.2147/DMSO.S285341

209. Costurier J, Salzbürk JW, Brown JM, Lake DJ, Agarwal N, Yu X, et al. Human adipose tissue as a reservoir for memory CD4 T cells and HIV. *AIDS Lond Engl* (2015) 29:667–74. doi: 10.1097/QAD.0000000000000599

210. Costurier J, Agarwal N, Nehete PN, Baze WB, Barry MA, Sastry KJ, et al. Infectious HIV resides in adipose tissue and induces metabolic defects in chronically infected rhesus macaques. *Retrovirology* (2016) 13:30. doi: 10.1186/s12977-016-0260-2

211. Costurier J, Lewis DE. HIV Persistence in adipose tissue reservoirs. *Curr HIV/AIDS Rep* (2018) 15:60–71. doi: 10.1007/s11904-018-0378-z

212. Damosche A, Lazare T, Avettand-Fénoël V, Huot N, Dejuçq-Rainsford N, Satté AP, et al. Adipose tissue is a neglected viral reservoir and an inflammatory site during chronic HIV and SIV infection. *PLoS Pathog* (2015) 11(9):e1005153. doi: 10.1371/journal.ppat.1005153

213. Hou DC, Wegner MD, Sunyacharnthorn P, Silason D, Tayaman S, Intahawong D, et al. CD4+ cell infiltration into subcutaneous adipose tissue is not indicative of productively infected cells during acute SHIV infection. *J Med Primatol* (2017) 46:154–7. doi: 10.1111/jmp.12298

214. Misumi I, Starmer J, Uchimura T, Beck MA, Magnusson T, Whitmore JK. Obesity expands a distinct population of T cells in adipose tissue and increases vulnerability to infection. *Cell Rep* (2019) 27:514–524.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.030

215. Bazrim H, Schweiger M, Moschinger M, Xu H, Scherer T, Popa A, et al. CD8+ T cells induce cachexia during chronic viral infection. *Nat Immunol* (2019) 20:701–10. doi: 10.1038/s41590-019-0397-y

216. Contreras NA, Stinik KM, Jelic I, Coplen CP, Čičin-Šain L, Nikolic-Zugich J. Life-long control of cytomegalovirus (CMV) by T resident memory cells in the adipose tissue results in inflammation and hyperglycemia. *PLoS Pathog* (2019) 15:e1007890. doi: 10.1371/journal.ppat.1007890

217. Bruggeman CA, Bruning JH, Grauls G, van den Bogaard AE, Bosman F. Presence of cytomegalovirus in brown fat: study in a rat model. *Intervirology* (1987) 27:32–7. doi: 10.1159/000149712

218. Price P, Eddy KS, Papadimitriou JM, Robertson TA, Shellam GR. Cytomegalovirus infection of adipose tissues induces steatitis in adult mice. *Int J Exp Pathol* (1990) 71:557–71.

219. Nishimura H, Itamura S, Iwasaki T, Karata T, Tashiro M. Characterization of human influenza A (H5N1) virus infection in mice: neuro-, pneumo- and adipotropic infection. *J Gen Virol* (2000) 81:2503–10. doi: 10.1099/0022-1317-81-10-2503

220. Ayari A, Rosa-Calatrava M, Lancel S, Barthelemy J, Pizzorno A, Mayeux-Louchart A, et al. Influenza infection requires energy metabolism and induces browning features in adipose cells and tissues. *Commun Biol* (2020) 3:1–15. doi: 10.1038/s42003-020-0965-6

221. Zeng M-S, Yu W-D, Wang H-X, Xu P-P, Liu J-Y. Puerarin reduces impairment of intestinal and adipose immune responses to influenza virus infection in mice. *Arch Virol* (2021) 166:2387–97. doi: 10.1007/s00705-021-05112-z

222. Oueghale O, Liang S, Coward-Smith M, To EE, Erlich JR, Luong R, et al. Influenza A virus elicits peri-vascular adipose tissue inflammation and vascular dysfunction of the aorta in pregnant mice. *PLoS Pathog* (2022) 18:e1010703. doi: 10.1371/journal.ppat.1010703

223. Reiterer M, Rajan M, Gómez-Banoy N, Lau JD, Gomez-Escobar LG, Ma L, et al. Hyperglycemia in acute COVID-19 is characterized by insulin resistance and adipose tissue infectivity by SARS-CoV-2. *Cell Metab* (2021) 33:2174–2188.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2021.09.009

224. Hirschbühl K, Dintner S, Beer M, Wylezich C, Schlegel J, Delbridge C, et al. Viral mapping in COVID-19 deceased in the augsburg autopsy series of the first wave: A multiorgan and multimethodological approach. *PLoS One* (2021) 16:e0254872. doi: 10.1371/journal.pone.0254872

225. Zickler M, Stanelle-Bertram S, Ehret S, Heinrich F, Lange P, Schaumburg B, et al. Replication of SARS-CoV-2 in adipose tissue determines organ and systemic lipid

metabolism in hamsters and humans. *Cell Metab* (2022) 34:1–2. doi: 10.1016/j.cmet.2021.12.002

226. Martínez-Colón GJ, Ratnairi K, Chen H, Jiang S, Zanley E, Rustagi A, et al. SARS-CoV-2 infection drives an inflammatory response in human adipose tissue through infection of adipocytes and macrophages. *Sci Transl Med* (2022):eabm9151. doi: 10.1126/scitranslmed.abm9151

227. Tanowitz HB, Scherer PE, Mota MM, Figueiredo LM. Adipose tissue - a safe haven for parasites? *Trends Parasitol* (2017) 33:276–84. doi: 10.1016/j.pt.2016.11.008

228. Parrish NM, Dick JD, Bishai WR. Mechanisms of latency in mycobacterium tuberculosis. *Trends Microbiol* (1998) 6:107–12. doi: 10.1016/S0966-842X(98)01216-5

229. Martínez N, Cheng CY, Ketheesan N, Callen A, Tang Y, Lum J, et al. mTORC2/Akt activation in adipocytes is required for adipose tissue inflammation in tuberculosis. *EBioMedicine* (2019) 45:314–27. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.06.052

230. Ayyappan JP, Ganapathi U, Lizardo K, Vinnaed C, Subbian S, Perlin DS, et al. Adipose tissue regulates pulmonary pathology during TB infection. *mBio* (2019) 10:e02771–18. doi: 10.1128/mBio.02771-18

231. Bouzid F, Brégon F, Poncin I, Weber P, Drancourt M, Cnaan S. Mycobacterium cavaletti infection of adipose tissues. *Front Cell Infect Microbiol* (2017) 7. doi: 10.3389/fcimb.2017.00189

232. Raouf D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of q fever. *Lancet Infect Dis* (2005) 5:219–26. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70052-9

233. Raouf D, Roux V. The body louse as a vector of reemerging human diseases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* (1999) 29:888–911. doi: 10.1086/520454

234. Radshchevich I, Cossart P. Listeria monocytogenes: towards a complete picture of its physiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* (2018) 16:32–46. doi: 10.1038/nrmicro.2017.126

235. Walenna NF, Kurihara Y, Chou B, Ishii K, Soejima T, Hiromatsu K. Chlamydia pneumoniae infection-induced endoplasmic reticulum stress causes fatty acid-binding protein 4 secretion in murine adipocytes. *J Biol Chem* (2020) 295:2713–23. doi: 10.1074/jbc.RA119.010683

236. Müsser JM, Schlievert PM, Chow AW, Ewan P, Kreiswirth BN, Rosdahl VT, et al. A single clone of staphylococcus aureus causes the majority of cases of toxic shock syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1990) 87:225–9. doi: 10.1073/pnas.87.1.225

237. David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant staphylococcus aureus: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev* (2010) 23:616–87. doi: 10.1128/CMR.00081-09

238. Yamazaki K, Di Nardo A, Bardan A, Murakami M, Ohtake T, Coda A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med* (2007) 13:975–80. doi: 10.1038/nm1616

239. Wang R, P. CC, Pippin JJ. Leptin- and leptin receptor-deficient rodent models: Relevance for human type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev* (2014) 10:131–45. doi: 10.2174/1573399810666140508121012

240. Park S, Rich J, Harnes F, Lee JC. Defects in innate immunity predispose C57BL/6J-Leprd/Leprd mice to infection by staphylococcus aureus. *Infect Immun* (2009) 77:1008–14. doi: 10.1128/IAI.00976-08

241. Befas M, Lowy FD, Miko BA, Mukherjee DV, Hertz CTA, Larson EL. Obesity as a determinant of staphylococcus aureus colonization among inmates in maximum-security prisons in new York state. *Am J Epidemiol* (2015) 182:494–502. doi: 10.1093/aje/kw062

242. Kang CI, Song JH, Ko KS, Chung DR, Peck KR. Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study Group. Clinical features and outcome of staphylococcus aureus infection in elderly versus younger adult patients. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis* (2011) 15:e58–62. doi: 10.1016/j.ijid.2010.09.012

243. Hochberg A, Patz M, Karraoch T, Schäffler A, Schmid A. Serum levels and adipose tissue gene expression of cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) in obesity and during weight loss. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab* (2021) 53:169–77. doi: 10.1055/a-1323-3050

244. Gallo RL, Kim KJ, Bernfield M, Kosak CA, Zanetti M, Merhazy L, et al. Identification of CRAMP, a cathelin-related antimicrobial peptide expressed in the embryonic and adult mouse. *J Biol Chem* (1997) 272:13088–93. doi: 10.1074/jbc.272.20.13088

245. Schmid A, Karraoch T, Thomalla M, Schlegel J, Salzberger B, Schäffler A, et al. Innate immunity of adipose tissue in rodent models of local and systemic staphylococcus aureus infection. *Mediators Inflamm* (2017) 2017:5315602. doi: 10.1155/2017/5315602

246. Andrade ZA, Silva HRR, Andrade ZA, Silva HRR. Parasitism of adipocytes by trypanosoma cruzi. *Mem Inst Oswaldo Cruz* (1995) 90:521–2. doi: 10.1590/S0074-02761995000400018

247. Combs TP, Nagayothi N, Nagayothi Mukherjee S, de Almeida CJG, Jelicks LA, William Schubert W, et al. The adipocyte as an important target cell for trypanosoma cruzi infection. *J Biol Chem* (2005) 280:24085–94. doi: 10.1074/jbc.M412802200

248. Matos Ferreira AV, Segatto M, Menezes Z, Macedo AM, Gelape C, de Oliveira Andrade L, et al. Evidence for trypanosoma cruzi in adipose tissue in human chronic chagas disease. *Microbes Infect* (2011) 13:1002–5. doi: 10.1016/j.micinf.2011.06.002

249. Nagayothi F, Desruisseaux MS, Machado FS, Upadhyay R, Zhao D, Schwartz GJ, et al. Response of adipose tissue to early infection with trypanosoma cruzi (Brazil strain). *J Infect Dis* (2012) 205:830–40. doi: 10.1093/infdis/jir840

250. Wen JJ, Nagayothi F, Machado FS, Weiss LM, Scherer PE, Tanowitz HB, et al. Markers of oxidative stress in adipose tissue during trypanosoma cruzi infection. *Parasitol Res* (2014) 113:3159–65. doi: 10.1007/s00436-014-3977-7

251. Snow RW. Global malaria eradication and the importance of plasmodium falciparum epidemiology in Africa. *BMC Med* (2015) 13:23. doi: 10.1186/s12916-014-0254-7

252. Matsuzuka H, Yoshida S, Hirai M, Ishii A. A rodent malaria, plasmodium berghei, is experimentally transmitted to mice by merely probing of infective mosquito, anopheles stephensi. *Parasitol Int* (2002) 51(1):17–23. doi: 10.1016/S1383-5769(01)00095-2

253. Alhumad NA, el-Maghrabi MR, Amri EZ, Lopez E, Grimaldi PA. Cloning of a rat adipocyte membrane protein implicated in binding or transport of long-chain fatty acids that is induced during preadipocyte differentiation. homology with human CD36. *J Biol Chem* (1993) 268:17665–8. doi: 10.1016/S0021-9258(17)46753-6

254. Mejia P, Treviño-Villareal JH, De Niz M, Meibulan E, Longchamp A, Reynalds JS, et al. Adipose tissue parasite sequestration drives leptin production in mice and correlates with human cerebral malaria. *Sci Adv* (2021) 7:eabe2484. doi: 10.1126/sciadv.abe2484

255. Mejia P, Treviño-Villareal JH, Hinc C, Harputlugil E, Lang S, Calay E, et al. Dietary restriction protects against experimental cerebral malaria via leptin modulation and T-cell mTORC1 suppression. *Nat Commun* (2015) 6:6030. doi: 10.1038/ncomms7050

256. Paládo-Méndez M, De Sanctis J, Rodríguez-Acosta A. Leptin and leptin receptors during malaria infection in mice. *Febs Parasitol (Prata)* (2002) 49:249–51. doi: 10.14411/fp.2002.046

257. Bogdan C. Mechanisms and consequences of persistence of intracellular pathogenic leishmaniasis as an example. *Cell Microbiol* (2008) 10:1221–34. doi: 10.1111/j.1462-5822.2008.01146.x

258. Geisler UF, Flatt JW. Adenovirus entry: From infection to immunity. *Acta Rev Virol* (2019) 6:177–97. doi: 10.1146/annurev-virology-092818-013550

259. Dhurandhar NV, Kalkarri PR, Ajinkya SM, Sherikar AA, Atkinson RL. Association of adenovirus infection with human obesity. *Obes Res* (1997) 5:964–9. doi: 10.1002/j.1550-8528.1997.tb09672.x

260. Dhurandhar NV, Israel BA, Kolezar JM, Maybese GF, Cook ME, Atkinson RL, et al. Increased adiposity in animals due to a human virus. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes* (2000) 24:989–96. doi: 10.1038/sj.ijo.0801319

261. Atkinson RL, Dhurandhar NV, Allison DB, Bowen RL, Israel BA, Albu JB, et al. Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paraolical reduction of serum lipids. *Int J Obes* 2005 (2005) 29:281–6. doi: 10.1038/sj.ijo.0802830

262. Whigham LD, Israel BA, Atkinson RL. Adipogenic potential of multiple human adenoviruses *in vivo* and *in vitro* in animals. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* (2006) 290:R190–4. doi: 10.1152/ajpregu.00479.2005

263. Vangipuram SD, Yu M, Tian J, Stanhope KL, Passarica M, Havel PJ, et al. Adipogenic human adenovirus-36 reduces leptin expression and secretion and increases glucose uptake by fat cells. *Int J Obes* 2005 (2007) 31:87–96. doi: 10.1038/sj.ijo.0803366

264. Passarica M, Shin AC, Yu M, Yang HMO, Rathod M, Jen KLC, et al. Human adenovirus 36 induces adiposity, increases insulin sensitivity, and alters hypothalamic monoamines in rats. *Obes Silver Spring Md* (2006) 14:1905–13. doi: 10.1038/oby.2006.222

265. Jiao Y, Mao X, Chang X, Abdureyym K, Zhang C, Lu J, et al. Adenovirus36 infection expresses cellular APML and vif/vpr genes in overweight uygur individuals. *Diagn Pathol* (2014) 9:83. doi: 10.1186/1746-1596-9-83

266. Dupin N, Buffet M, Marcellin AG, Lamotte C, Gorin I, Ait-Arkoub Z, et al. HIV And antiretroviral drug distribution in plasma and fat tissue of HIV-infected patients with lipodystrophy. *AIDS Lond Engl* (2002) 16:2419–24. doi: 10.1097/00002030-200212060-00006

267. Hazan U, Romero LA, Canello R, Valente S, Perrin V, Mariot V, et al. Human adipose cells express CD4, CXCR4, and CCR5 [corrected] receptors: a new target cell type for the immunodeficiency virus-1? *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* (2002) 16:1254–6. doi: 10.1096/fj.01-0947je

268. Manier S, Borjabad A, Lemaire M, Mariot V, Hazan U. *In vitro* infection of human primary adipose cells with HIV-1: a reassessment. *AIDS Lond Engl* (2003) 17:2537–9. doi: 10.1097/00002030-200311210-00019

269. Gupta M, Shoreman M. Cytomegalovirus. [Updated 2022 Aug 8]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; (2022).

270. Da Y, Zhang G, Liu Z. Human cytomegalovirus infection and coronary heart disease a systematic review. *Virol J* (2018) 15:31. doi: 10.1186/s12985-018-0937-3

271. Saranta M, Harkins L, Klemm K, Brits WJ, Cobbs CS. High prevalence of human cytomegalovirus in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma. *J Urol* (2003) 170:998–1002. doi: 10.1097/01.ju.0000080263.46164.97

272. Bouwman JJM, Visseren FLJ, Bouler KP, Diepersloot RJA. Infection-induced inflammatory response of adipocytes *in vitro*. *Int J Obes* (2008) 32:892–901. doi: 10.1038/sj.ijo.2008.36

273. Bouwman JJM, Diepersloot RJA, Visseren FLJ. Intracellular infections enhance interleukin-6 and plasminogen activator inhibitor 1 production by cocultivated human adipocytes and THP-1 monocytes. *Clin Vaccine Immunol* (2009) 16:1222–7. doi: 10.1128/CVI.00166-09

274. Bonthias DJ. Lymphocytic choriomeningitis virus: An under-recognized cause of neurologic disease in the fetus, child, and adult. *Semin Pediatr Neurol* (2012) 19:89–95. doi: 10.1016/j.spen.2012.02.002

275. Jameson SC, Masopust D. Understanding subset diversity in T cell memory. *Immunity* (2018) 48:214–26. doi: 10.1016/j.immuni.2018.02.010

276. Topham DJ, Beilly EC. Tissue-resident memory CD8+ T cells: From phenotype to function. *Front Immunol* (2018) 9:515. doi: 10.3389/fimmu.2018.00515

277. Yerryswade S, Sanchez-Trincado Lopez JL, Shah R, Rosato PC, Broussiotis VA. The evolving role of tissue-resident memory T cells in infections and cancer. *Sci Adv* (2022) 8:eabo5871. doi: 10.1126/sciadv.abo5871

278. Wu T, Hu Y, Lee YT, Bouchard KR, Benchet A, Khanna K, et al. Lung-resident memory CD8 T cells (TRM) are indispensable for optimal cross-protection against pulmonary virus infection. *J Leukoc Biol* (2014) 95:215–24. doi: 10.1189/jlb.0313180

279. Masopust D, Vezyr V, Maras AI, Lefrançois L. Preferential localization of effector memory cells in nonlymphoid tissue. *Science* (2001) 291:2413–7. doi: 10.1126/science.1058867

280. Vardam-Kaur T, Sun J, Borges da Silva H. Metabolic regulation of tissue-resident memory CD8+ T cells. *Curr Opin Pharmacol* (2021) 57:117–24. doi: 10.1016/j.coph.2021.02.004

281. Collins N, Han SJ, Enamorado M, Link VM, Huang B, Moseman EA, et al. The bone marrow protects and optimizes immunological memory during dietary restriction. *Cell* (2019) 178:1088–1101.e15. doi: 10.1016/j.cell.2019.07.049

282. Porsche CE, Delproposto JB, Geletka L, O'Rourke R, Lumeng CN. Obesity results in adipose tissue T cell exhaustion. *JCI Insight* (2021) 6. doi: 10.1172/jci.insight.139793

283. Raheles J, Green WD, Alwarawarah Y, Nichols AG, Eisner W, Danzaki K, et al. Obesity-induced changes in T-cell metabolism are associated with impaired memory T-cell response to influenza and are not reversed with weight loss. *J Infect Dis* (2019) 219:1652–61. doi: 10.1093/infdis/jiy700

284. LaMarche NM, Kohlgruber AC, Brenner MB. Innate T cells govern adipose tissue biology. *J Immunol* (2018) 201:1827–34. doi: 10.4049/jimmunol.1800556

285. Kuan EL, Ivanov S, Bridenbaugh EA, Victoria G, Wang W, Childs EW, et al. Collecting lymphatic vessel permeability facilitates adipose tissue inflammation and distribution of antigen to lymph node-homing adipose tissue dendritic cells. *J Immunol Baltim Md 1950* (2015) 194:5200–10. doi: 10.4049/jimmunol.1500221

286. Ivanov S, Scallan JP, Kim KW, Werth K, Johnson MW, Saunders BT, et al. CCR7 and IRF4-dependent dendritic cells regulate lymphatic collecting vessel permeability. *J Clin Invest* (2016) 126:1581–91. doi: 10.1172/JCI84518

287. Ryu W-S. New emerging viruses. *Mol Virol Hum Pathog Viruses* (2017), 289–302. doi: 10.1016/b978-0-12-800838-6.00021-7

288. Viboud C, Simonsen L. Global mortality of 2009 pandemic influenza A H1N1. *Lancet Infect Dis* (2012) 12:651–5. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70152-4

289. Ur Rehman MF, Farhat C, Ansar A, Shabaz N, Ahmad M, Mukhtar S, et al. Novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic: A recent mini review. *Comput Struct Biotechnol J* (2021) 19:612–23. doi: 10.1016/j.csbj.2020.12.033

290. Van Kerkhove MD, Vandemaele KAH, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Kuzkhanan A, Donnelly CA, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med* (2011) 8:e1001053. doi: 10.1371/journal.pmed.1001053

291. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in wuhan, China. *JAMA Intern Med* (2020) 180:934–43. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994

292. Kaeuffer C, Le Hyaric C, Fabacher T, Mouton J, Derieux B, Ruch Y, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with severe COVID-19: prospective analysis of 1,045 hospitalised cases in north-eastern France, march 2020. *Eurosurveillance* (2020) 25:20000895. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.48.20000895

293. Kalil AC, Thomas PG. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. *Crit Care* (2019) 23:258. doi: 10.1186/s13054-019-2539-z

294. Evans SK, Repasky EA, Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat Rev Immunol* (2015) 15:335–49. doi: 10.1038/nri3843

295. Schieber AMP, Ayres JS. Thermoregulation as a disease tolerance defense strategy. *Pathog Dis* (2016) 74:fw106. doi: 10.1093/femspd/fw106

296. Barthelemy J, Wolowczuk I. Influenza A virus infection induces white adipose tissue browning: A metabolic adaptation to infection? *J Cell Immunol* (2020) 2:276–83. doi: 10.3389/fimmu.2020.2.055

297. Freeman DW, Barro A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* (1959) 78:1172–5. doi: 10.1016/0002-9378(59)90570-8

298. Herlage T, Boyd DF, Melisopoulos V, Thomas PG, Schulte-Cherry S. Influenza virus and SARS-CoV-2: pathogenesis and host responses in the respiratory tract. *Nat Rev Microbiol* (2021) 19:425–41. doi: 10.1038/s41579-021-00542-7

299. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* (2020) 382:727–33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017

300. Almaghulath D, Kandassamy G, Almansaf M, Vasudevan R, Chandramohan S. Review on the coronavirus disease (COVID-19) pandemic: Its outbreak and current status. *Int J Clin Pract* (2020) 74:e13637. doi: 10.1111/ijcp.13637

301. Scialo F, Daniele A, Amato F, Pastore I, Matera MG, Cazzola M, et al. ACE2: The major cell entry receptor for SARS-CoV-2. *Lung* (2020) 198:867–77. doi: 10.1007/s00408-020-00408-4

302. Das SSG, Soares VC, Ferreira AC, Sacramento CQ, Fintelman-Rodriguez N, Temurou JR, et al. Lipid droplets fuel SARS-CoV-2 replication and production of inflammatory mediators. *PLoS Pathog* (2020) 16:e1009127. doi: 10.1371/journal.ppat.1009127

303. Ryan PM, Caplice NM. Is adipose tissue a reservoir for viral spread, immune activation, and cytokine amplification in coronavirus disease 2019? *Obes Silver Spring Md* (2020) 28:1191–4. doi: 10.1002/oby.22843
304. Kruglikov IL, Scherer PE. The role of adipocytes and adipocyte-like cells in the severity of COVID-19 infections. *Obes Silver Spring Md* (2020) 28:1187–90. doi: 10.1002/oby.22856
305. Colladuro G, Graciotti L, Pesaresi M, De Vincenzo A, Perugini J, Di Mercurio E, et al. Visceral fat inflammation and fat embolism are associated with lung's lipidic hyaline membranes in subjects with COVID-19. *Int J Obes* (2022) 46:1009–17. doi: 10.1038/s41366-022-01071-w
306. Basolo A, Prina AM, Bonaccelli D, Proietti A, Macerola E, Ugolini C, et al. Adipose tissue in COVID-19: detection of SARS-CoV-2 in adipocytes and activation of the interferon-alpha response. *J Endocrinol Invest* (2022) 45:1021–9. doi: 10.1007/s40618-022-01742-5
307. Saccon TD, Mousavich-Neto F, Ludvig RG, Carregari VC, dos Anjos Souza AB, dos Passos ASC, et al. SARS-CoV-2 infects adipose tissue in a fat depot- and viral lineage-dependent manner. *Nat Commun* (2022) 13(1):5722. doi: 10.1038/s41467-022-33218-8
308. Fisman EZ, Tensenbaum A. Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? *Cardiovasc Diabetol* (2014) 13:103. doi: 10.1186/1475-2840-13-103
309. Olivo A, Maulin R, Lazure T, Maisonneuve P, Boussevot L, Mozanga C, et al. Detection of SARS-CoV-2 in subcutaneous fat but not visceral fat, and the disruption of fat lymphocyte homeostasis in both fat tissues in the macaque. *Commun Biol* (2022) 5:1–10. doi: 10.1038/s42003-022-03503-9
310. Koethe JR, McDonnell W, Kennedy A, Ahana CG, Pilkinton M, Setlow I, et al. Adipose tissue is enriched for activated and late-differentiated CD8+ T cells, and shows distinct CD8+ receptor usage, compared to blood in HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* (2018) 77:e14–21. doi: 10.1097/QAI.0000000000001573
311. Wanjalla CN, McDonnell WI, Barnett I, Simmons JD, Furch BD, Lima MC, et al. Adipose tissue in persons with HIV is enriched for CD4+ T effector memory and T effector memory RA+ cells, which show higher CD69 expression and CD57, CXCR1, GPR56 Co-expression with increasing glucose intolerance. *Front Immunol* (2019) 10:408. doi: 10.3389/fimmu.2019.00408
312. Mackay LK, Braun A, Macleod BL, Collins N, Tehartz C, Bedoui S, et al. Cutting edge: CD69 interference with sphingosine-1-phosphate receptor function regulates peripheral T cell retention. *J Immunol Baltim Md 1950* (2015) 194:2059–63. doi: 10.4049/jimmunol.1402256
313. Kumar BV, Ma W, Miron M, Grant T, Guyer RS, Carpenter DJ, et al. Human tissue-resident memory T cells are defined by core transcriptional and functional signatures in lymphoid and mucosal sites. *Cell Rep* (2017) 20:2021–34. doi: 10.1016/j.celrep.2017.08.078
314. Mackay LK, Bahimpour A, Ma JZ, Collins N, Stock AT, Hafon ML, et al. The developmental pathway for CD103+CD8+ tissue-resident memory T cells of skin. *Nat Immunol* (2013) 14:1294–301. doi: 10.1038/ni.2744
315. Chen Z-Y, Wang L, Gu L, Qu R, Lowrie DB, Hu Z, et al. Decreased expression of CD69 on T cells in tuberculosis infection resistors. *Front Microbiol* (2020) 11:1961. doi: 10.3389/fmicb.2020.01901
316. Caputo G, Castoldi A, Pearce EJ. Metabolic adaptations of tissue-resident immune cells. *Nat Immunol* (2019) 20:793–801. doi: 10.1038/s41590-019-0407-0
317. Gibeian D, Saiz ML, de la Fuente H, Sánchez-Díaz R, Moreno-Gonzalo O, Jurge I, et al. CD69 controls the uptake of l-tryptophan through LAT1-CD98 and Ahr-dependent secretion of IL-22 in psoriasis. *Nat Immunol* (2016) 17:985–96. doi: 10.1038/ni.3504
318. Cao X, Shi TT, Zhang CH, Jin WZ, Song LN, Zhang YC, et al. ACE2 pathway regulates thermogenesis and energy metabolism. *eLife* (2022) 11:e72266. doi: 10.7554/eLife.72266

Discussion-Conclusion

Discussion-Conclusion

Les infections virales respiratoires sont aujourd'hui, plus que jamais, un enjeu de santé mondiale et économique. Ces infections comprennent celles aux virus influenza, dont les IAV responsables de la grippe, mais également les coronavirus, dont le SARS-CoV-2 responsable de la pandémie de COVID-19 actuelle. Les IAV sont responsables chaque année, lors des épidémies saisonnières, de 3 à 5 millions de cas de grippe pouvant conduire à des hospitalisations et des décès (entre 250 000 et 500 000) (WHO 2023). La pandémie récente de COVID-19, ayant causé 7 millions de décès dans le monde (Santé Publique France), démontre l'importance des recherches faites sur ces infections et sur les tous les mécanismes qui y sont associés.

➤ **Préambule**

Les infections à IAV et à SARS-CoV-2 ont de nombreux points communs comme les populations à plus haut risque de développer des formes graves. Parmi ces populations, il est possible de retrouver les personnes âgées de 65 ans et plus et celles souffrant d'obésité. Ces deux catégories de populations ont en commun la présence d'altérations au niveau de leurs tissus adipeux blancs notamment au niveau de la répartition, du métabolisme lipidique ou encore de la composition en cellules immunes. Le tissu adipeux blanc possède différentes fonctions dans l'organisme : **i**) une fonction métabolique grâce à sa capacité à gérer les réserves énergétiques (stockage ou libération de lipides), **ii**) une fonction endocrine grâce à sa synthèse d'adipokines ayant une action locale et systémique et permettant la régulation de la fonction de nombreux organes et tissus et **iii**) une fonction immunitaire grâce à la présence de nombreuses cellules immunes résidentes ayant la capacité de protéger l'hôte contre certaines infections. En effet, il a été décrit dans plusieurs études que le tissu adipeux peut être la cible de nombreux pathogènes (virus, bactéries, parasites) entraînant des altérations du tissu adipeux (Barthelemy et al., 2023). Peu d'études ont été réalisées concernant le virus influenza, sa présence dans le tissu adipeux et les conséquences sur celui-ci résultant de l'infection (Bouwman et al., 2008 ; Nishimura et al., 2000 ; Ayari et al., 2020). Le tissu adipeux joue un rôle immunitaire important et encore sous-estimé : il participe à la défense de l'hôte grâce à la sécrétion d'adipokines mais aussi grâce à ses cellules immunes innées et adaptatives (e.g. tissu réservoir de lymphocytes T mémoires). De plus, dans la population de personnes âgées de plus de 65 ans, il est important de rappeler le déclin du système immunitaire. Celui-ci se produit au niveau des organes lymphoïdes primaires et

secondaires mais également au niveau des organes non lymphoïdes comme le tissu adipeux blanc. Peu d'études documentent l'effet du vieillissement sur la composition en cellules immunes adipeuses et encore moins sur deux dépôts différents du tissu adipeux blanc : le tissu adipeux sous-cutané (SCAT) et le tissu adipeux viscéral (VAT). En dépit des altérations importantes et nombreuses (immunitaires, métaboliques et sécrétoires) du tissu adipeux blanc apparaissant au cours du vieillissement, la contribution du tissu adipeux blanc et de ses cellules immunes à la sévérité des infections virales respiratoires chez les individus n'a pas été étudiée. C'est dans ce contexte que ce projet de thèse s'est inscrit.

➤ **Similitudes et différences entre les virus IAV et SARS-CoV-2**

Similitudes

Le virus à influenza A (grippe) et le SARS-CoV-2 (COVID-19) sont deux virus à ARN infectant les voies respiratoires, présentant des symptômes similaires et utilisant des protéines de surface pour infecter l'hôte. Ces protéines de surface ont été décrites jusque-là comme étant différentes : la protéine HA du virus influenza va se lier à l'acide sialique présent à la surface des cellules hôtes alors que la protéine Spike du SARS-CoV-2 va utiliser ACE-2 comme récepteur d'entrée. Cependant, il a été démontré récemment que le SARS-CoV-2 utiliserait des acides sialiques contenant des glycolipides afin de faciliter son entrée (Nguyen et al., 2021 ; Petitjean et al., 2022). Le fait que ces deux virus distincts utilisent le même facteur d'entrée (acide sialique) nous amènerait à penser que celui-ci est une cible thérapeutique prometteuse (Petitjean et al., 2022). Les infections à influenza A et SARS-CoV-2 ont également d'autres points communs comme une variation du microbiote intestinal (Wang et al., 2014 ; Yildiz et al., 2018 ; Sencio et al., 2020 ; Ren et al., 2021 ; Yeoh et al., 2021), un ciblage du tissu adipeux (Nishimura et al., 2000 ; Ayari et al., 2020 ; Zickler et al., 2022 ; Reiterer et al., 2021 ; Bogard et al., 2023), une sévérité accrue dans certains groupes de population comme les personnes âgées de plus de 65 ans (Reber et al., 2012 ; McElhaney et al., 2020 ; Bonanad et al., 2020 ; Mueller et al., 2020).

Différences

Pour ces deux exemples d'infection virale respiratoire nous avons utilisé deux modèles différents d'animaux : la souris dans le cas de l'infection à influenza A et le hamster doré dans le cas de l'infection à SARS-CoV-2. Comme expliqué précédemment, la souris est un modèle très utilisé pour étudier la grippe (cf. Objectifs de la Thèse) et le hamster s'est révélé être un bon candidat pour la COVID-19 notamment grâce à l'expression de protéine ACE2. Il serait intéressant d'étudier nos infections dans d'autres modèles animaux afin de déterminer si nos conclusions peuvent être appliquées de façon plus large et si par la suite elles seraient applicables chez l'Homme. La souris présente de nombreux avantages en tant que modèle d'infection au virus influenza, cependant certaines différences sont à noter entre la souris et l'Homme comme au niveau de leurs systèmes immunitaires (e.g. la fréquence en lymphocytes et en neutrophiles dans le sang périphérique, des différences dans les Toll-like récepteurs) (Mestas et al., 2004). Les hamsters développent les mêmes symptômes que ceux observés chez les patients atteints de la COVID-19 comme les lésions pulmonaires, l'inflammation et le recrutement des cellules immunes dans les poumons et au niveau systémique. Cependant, les animaux ont tendance à se rétablir au bout de 14 jours sans développer de forme sévère (Castellan et al., 2023).

➤ **Résultats préliminaires**

Avant le début de cette thèse, notre équipe avait déjà mis en place un modèle d'infection par le virus influenza chez la souris. Des études récentes de notre équipe ont mis en évidence que le génome du virus influenza A était détecté au niveau des deux dépôts majeurs de tissu adipeux blanc (SCAT et VAT) chez des souris jeunes adultes. De plus, des cellules immunes (CD45⁺) infectées par le virus ont été retrouvées principalement dans le SCAT. La présence du virus influenza dans le tissu adipeux de souris jeunes adultes n'avait été que reportée que dans peu d'études (Bouwman et al., 2008 ; Nishimura et al., 2000). Notre équipe a également montré que l'infection à IAV est associée à des changements inflammatoires et du métabolisme lipidique. Aucune étude concernant les souris âgées n'avait encore été réalisée. Au vu de la présence du virus, de changements métaboliques et de la présence de cellules immunes infectées au niveau du tissu adipeux blanc chez des

Discussion-Conclusion

souris jeunes adultes, nous avons émis l'hypothèse que le virus influenza pourrait avoir un effet sur le tissu adipeux blanc et les cellules immunes y résidant et que la différence dans les altérations et dans la composition immune des tissus adipeux blanc de souris jeunes adultes et âgées pourrait contribuer à la plus grande sévérité chez les individus âgés. En parallèle de ce projet, face à la pandémie de COVID-19, notre équipe a mis en place un modèle d'infection par le SARS-CoV-2 chez le hamster (doré) Syrien. Nous avons pu, grâce à cela, étudier l'effet de l'infection par SARS-CoV-2 sur les tissus adipeux blancs d'hamsters jeunes adultes et âgés.

➤ Objectifs

Ces deux études nous ont permis de mettre en place deux objectifs principaux : **1)** déterminer l'impact de l'infection à IAV sur les deux principaux dépôts de tissu adipeux chez des souris jeunes adultes et âgées; **2)** caractériser l'impact de l'infection par le SARS-CoV-2 sur deux dépôts de tissu adipeux blanc d'hamsters dorés jeunes adultes et âgés.

➤ Infection à influenza A

Sévérité de l'infection à influenza A chez les souris âgées

Lors de ma thèse nous avons confirmé la plus grande sévérité de l'infection chez les individus âgés déjà constatée dans plusieurs études. En effet, lors de l'infection à IAV la perte de poids est similaire quel que soit l'âge de la souris mais la reprise de poids chez les animaux âgés est retardée et le taux de survie est réduit. De manière intéressante, les taux d'ARN étaient similaires tout au long de l'infection dans nos deux groupes de souris. Nous avons également étudié l'inflammation pulmonaire au cours du vieillissement et de l'infection d'un point de vue histologique et d'un point de vue expression génique. Tout d'abord, le vieillissement était associé à des altérations tissulaires (destruction des parois des alvéoles) mais aussi à l'infiltration de cellules inflammatoires autour des bronches et des vaisseaux. Durant l'infection, les deux groupes de souris ont développé une inflammation au niveau de leurs poumons. Cependant, l'activation et l'agrégation des cellules endothéliales étaient plus marquées chez les souris âgées à 7 jours post-infection et des lésions ressemblant à des emphysèmes ont été retrouvées chez les souris âgées à 28 jours post-infection. D'autre part, nous avons analysé le taux d'expression de gènes liés à l'inflammation.

Discussion-Conclusion

Le vieillissement et l'infection à influenza étaient associés à des taux d'expression plus forts au niveau des poumons âgés. Cette inflammation grandissante lors du vieillissement confirme le phénomène d'*inflammaging*. De plus, le vieillissement est associé avec une accumulation de cellules sénescents. L'expression des gènes liés à la sénescence va être exacerbée lors de l'infection dans les deux groupes. L'ensemble de ces résultats (inflammation, sénescence) pourrait expliquer la plus grande mortalité des souris âgées lors de l'infection à IAV.

Effet de l'infection à influenza A sur la composition du microbiote intestinal

Plusieurs études publiées, dont certaines de notre équipe, ont mis en évidence l'impact de l'infection grippale sur la composition et la diversité du microbiote intestinal (Sencio et al., 2020 ; Yildiz et al., 2018; Deriu et al., 2016). Cette perturbation du microbiote intestinal peut être également retrouvée lors d'une infection par le virus RSV (Antunes et al., 2019). Des analyses métagénomiques nous ont permis de mettre en évidence des modifications au niveau de la composition du microbiote lors du vieillissement et de l'infection. Il est tout d'abord possible de constater une diminution de l' α -diversité et de la richesse du microbiote au cours du vieillissement (Nagpal et al., 2018). L'abondance relative des trois principaux phyla (Bacteroidota, Bacillota et Actinomycetota) n'a pas été altérée avec le vieillissement. Les différences ne sont pas visibles au niveau Phylum mais plutôt au niveau Famille et Espèce. Des changements vont être également visibles lors de l'infection ; une augmentation de l' α -diversité (OTUs, Chao1 index, Shannon's diversity index) chez les jeunes adultes dès quatre jours post-infection, ce qui est retardé et n'est visible chez les âgées qu'à partir de 28 jours post-infection. Ces changements du microbiote peuvent être en partie dus à l'augmentation de l'abondance du phylum *Verrucomicrobia*, représenté essentiellement par les bactéries de genre *Akkermansia*, dès quatre jours post-infection chez les jeunes adultes. Nous confirmons ainsi les données de notre équipe. Cependant, nous apportons une donnée supplémentaire : la forte accumulation d'*Akkermansia* n'est pas visible chez les individus âgés. *Akkermansia muciniphila* est un probiotique reconnu pour son action contre le surpoids, l'obésité et le diabète de type 2, elle permet **i)** d'augmenter la couche de mucus permettant la mise en place d'une barrière protectrice contre les pathogènes, **ii)** la production de lectine de type C qui est un peptide antimicrobien et

iii) la production d'endocannabinoïdes qui ont une activité anti-inflammatoire (Cani et Everard, 2014). *A. muciniphila* permet également d'améliorer l'homéostasie du glucose en améliorant la tolérance au glucose et en réduisant l'inflammation du tissu adipeux en permettant l'induction de Tregs dans le VAT chez les souris obèses (Shin et al., 2013). Il a déjà été également montré que l'administration d'*A. muciniphila* permet la mise en place d'un vieillissement plus sain et l'augmentation de la durée de vie chez souris femelles âgées avec notamment une amélioration de la fonction immunitaire au niveau du péritoine (Cerro et al., 2022). L'infection à IAV entraîne une restructuration des phyla et des familles associées au niveau du microbiote des souris jeunes adultes notamment une diminution de la famille des Oscillospiraceae et une augmentation des phyla Bacteroidota, Bacillota et Verrucomicrobiota. L'infection à IAV impacte peu le microbiote âgé alors qu'il entraîne l'augmentation et la diminution de familles de bactéries chez les jeunes adultes. Il serait donc intéressant d'envisager des transferts de flore intestinale pour voir **i)** les effets sur des individus âgés non infectés et notamment au niveau des tissus adipeux blanc et **ii)** les effets au cours de l'infection à IAV chez des individus âgés au niveau du tissu adipeux mais aussi au niveau des poumons. En effet, le microbiote pourrait contribuer à la réparation pulmonaire et améliorer la pathophysiologie de la grippe chez les individus âgés. Des effets secondaires à la transplantation de microbiote fécal peuvent être rapportés et ne doivent pas être négligés comme des gonflements, des selles liquides, des crampes mais aussi effets plus sévères comme de la forte fièvre, le sepsis, des complications dues à l'endoscopie (Gaonkar et al., 2021; Dailey et al., 2019). De plus, la transplantation semblerait une solution un peu extrême pour traiter la grippe. Cependant, cette transplantation permettrait sans doute de protéger les personnes fragiles contre différentes pathologies en même temps que la grippe. En plus de cette option de transplantation, nous pouvons citer l'administration de prébiotiques, probiotiques et synbiotiques (Lu et al., 2021) et un contrôle de l'alimentation (Bunout et al., 2004; Langkamp-henken et al., 2003).

Induction de changements au niveau du tissu adipeux blanc lors de l'infection à influenza A

Présence virale, inflammation et sénescence

Lors de ma thèse nous nous sommes concentrés sur les tissus adipeux blancs, un tissu qui n'est habituellement pas associé aux infections virales respiratoires. Nous

Discussion-Conclusion

avons tout d'abord confirmé la présence du génome viral dans les tissus adipeux blancs de souris jeunes adultes comme déjà montré dans notre équipe (Ayari et al., 2020). Nous avons également montré que le génome viral peut être retrouvé dans les tissus adipeux blancs de souris âgées en quantité similaire au niveau du SCAT et en quantité plus importante au niveau du VAT, première différence entre les deux dépôts. Suite à la mise en évidence du génome viral dans le tissu, nous avons souhaité caractériser l'impact de l'infection sur **i)** l'environnement du tissu adipeux blanc, **ii)** la taille des adipocytes et **iii)** les cellules immunes adipeuses au niveau des deux principaux dépôts de tissu adipeux blanc. Nous montrons que la réponse à influenza est activée dans les deux groupes de souris avec une tendance à être plus importante chez les individus âgés. De plus, tout comme dans les poumons, les tissus adipeux blancs vont présenter une inflammation plus importante chez les souris âgées (impact de l'âge) et lors de l'infection dans les deux groupes de souris même si elle était plus maquée chez les individus âgés. De façon intéressante le gène de l'*Il10* va être surexprimé chez les souris âgées au niveau des deux dépôts. Cette cytokine anti-inflammatoire permet la régulation de la réponse immune et pourrait impacter la composition en cellules immunes du tissu adipeux blanc. L'expression des gènes liés à la sénescence va également être impactée par l'infection : une augmentation au niveau des SCAT âgés principalement. Ces résultats montrent une réponse des tissus adipeux blancs différente selon l'âge de la souris et le dépôt de tissu.

Cellularité du tissu adipeux blanc

Lors de ma thèse nous avons également montré que le vieillissement et l'infection à IAV avaient un effet sur la taille des adipocytes et sur les phénomènes de lipolyse/lipogenèse. Tout d'abord, le vieillissement ne semble impacter que le SCAT. En effet, nous avons montré que la taille des adipocytes du SCAT va fortement diminuer chez les individus âgés, ce qui n'est pas visible au niveau du VAT. Le vieillissement semble donc avoir un impact dépôt dépendant. Ces modifications peuvent refléter l'accumulation ou la libération de lipides grâce à la lipogenèse (synthèse d'acides gras et désaturation d'acides gras) et la lipolyse (dégradation des triglycérides et oxydation des acides gras). Nous avons donc étudié l'expression des gènes liés à ces deux mécanismes. Le taux d'expression de *Lipe* (codant pour la lipase hormonosensible) était plus dans le SCAT des souris âgées tandis que le taux d'expression du gène *Glut4* (impliqué dans la lipogenèse) était diminué. Aucun

Discussion-Conclusion

changement dû au vieillissement n'était observable au niveau du VAT. Tout comme le vieillissement, l'infection à IAV va impacter la taille adipocytes et la distribution des tailles. Tout d'abord au niveau du VAT, nous avons montré que la taille des adipocytes ne va être impactée qu'à 28 jours post-infection avec une augmentation de la taille chez les jeunes adultes alors qu'une diminution de la taille des adipocytes est constatée chez les souris âgées. Un autre profil est observable au niveau du SCAT. Les adipocytes vont réduire en taille dans le SCAT des souris jeunes adultes à 7 jours post-infection alors qu'une légère augmentation est visible dans le SCAT des souris âgées. Cette diminution de taille reflète le phénomène de *beiging* qui avait déjà été démontré par notre équipe (Ayari et al., 2020 ; thèse Johanna Barthelemy 2022). Nous confirmons donc le brunissement du SCAT chez les jeunes adultes et nous précisons que ce brunissement n'est pas visible chez les souris âgées. Les adipocytes du SCAT des jeunes adultes vont retrouver une taille « normale » à 28 jours post-infection. L'infection IAV est associée avec la diminution de l'expression de gènes de la lipolyse et lipogenèse, en particulier chez les souris jeunes adultes. Le tissu adipeux semble donc mettre en place un mécanisme de protection lors de l'infection dans lequel le métabolisme des lipides est ralenti afin de créer un environnement moins favorable pour la réplication du virus IAV. En effet, les acides gras sont essentiels pour le virus et l'inhibition de la biosynthèse de ces acides gras entraîne la diminution de la réplication virale (Limsuwat et al., 2020). Notre hypothèse est appuyée par le taux viral retrouvé dans le tissu adipeux. Dans le VAT, un taux viral moins important est observable chez les souris jeunes adultes, ce qui corrèle avec une diminution des gènes de la lipolyse/lipogenèse. En parallèle, le taux viral est plus important dans le VAT des souris âgées et l'expression des gènes de la lipolyse/lipogenèse est moins impactée par l'infection.

Composition immune du tissu adipeux blanc

Afin de préciser l'impact de l'infection grippale sur le tissu adipeux blanc, nous avons étudié les cellules immunes adipeuses. Ces cellules ont déjà été étudiées et caractérisées dans le contexte d'obésité et de maladies métaboliques (Michailidou et al., 2021 ; Mraz et al., 2014) mais très peu lors du vieillissement (Khan et al., 2020). Les tissus adipeux blancs contiennent de nombreuses cellules immunes innées (e.g. macrophages, DCs), des ILCs et des cellules T *innate-like* (e.g. cellules iNKT, cellules NK) mais aussi des cellules adaptatives (lymphocytes T et B). Peu d'études montrent

Discussion-Conclusion

une modulation et une contribution des cellules immunes adipeuses lors d'une infection. Il a été montré que le tissu adipeux peut faire office de réservoir pour les lymphocytes T mémoires résidant dans le tissu (T_{RM}) (Han et al., 2017 ; Misumi et al., 2019). Lors de ma thèse et pour la première fois, nous avons caractérisé les cellules immunes adipeuses de deux dépôts du tissu adipeux blanc (SCAT et VAT) chez des souris jeunes adultes et âgées lors de l'infection à IAV. Tout d'abord, le vieillissement impacte le profil des cellules immunes innées. En effet, nous avons observé un déclin dans la fréquence de différentes cellules immunes innées chez les individus âgés (macrophages, cellules dendritiques, cellules NK), en particulier au niveau du VAT. Au cours de l'infection, un profil similaire est retrouvé au niveau du VAT et du SCAT. Nous avons constaté une réponse immune innée plus importante chez les individus adultes. Un pic est observable à 4 jours post-infection pour les macrophages M1-like des souris jeunes adultes alors que ce pic est en décalage à 14 jours post-infection pour les macrophages des souris âgées. Quant aux cellules NK, nous avons constaté que leur fréquence n'était pas impactée au cours de l'infection chez les souris âgées alors qu'une augmentation significative est retrouvée chez les souris jeunes adultes. Les cellules NK sont essentielles pour la reconnaissance et l'élimination des cellules infectées et endommagées. Elles permettent également la résolution de l'inflammation et la stimulation de la réponse immune adaptative. Une étude, effectuée au niveau des poumons et de la rate de souris jeunes et âgées lors de l'infection à IAV, a montré que les cellules NK âgées avaient une activité réduite et que le nombre et la fréquence de cellules NK1.1 étaient diminués. De plus, la déplétion de ces cellules a pour conséquence l'augmentation de la perte de poids et du taux viral (Nogusa et al., 2008). La fréquence réduite des cellules NK pourrait corrélérer avec un taux viral plus important dans le VAT des souris âgées. Le profil de ces cellules immunes innées est identique dans les deux dépôts. Cependant, nous avons remarqué quelques différences concernant les DCs et les cellules NKT. Concernant les DCs, nous avons constaté **i**) une diminution de celles-ci à 4 jours post-infection dans le VAT des deux groupes de souris et **ii**) une évolution opposée dans SCAT (chute de la fréquence pour les souris jeunes adultes et pic pour les souris âgées à 7 jours post-infection). Concernant les cellules NKT, nous avons observé une augmentation significative de ces cellules dans les deux dépôts de souris jeunes adultes et seulement dans le VAT âgé. Les cellules NKT permettent de maintenir une homéostasie immune et métabolique (Wang et al., 2018), contribuent à l'expansion

Discussion-Conclusion

des lymphocytes T CD8⁺ (Johnson et al., 2002) et participent à la réponse antivirale au cours de l'infection à influenza (Ho et al., 2008). Cela corrèle avec nos résultats : une induction des cellules NK et des lymphocytes T CD8⁺ était visible à 14 jours post-infection dans le VAT des jeunes adultes. Afin d'affiner notre compréhension de la réponse immune du tissu adipeux blanc, la réponse immune adaptative a également été analysée. Lors du vieillissement la fréquence des lymphocytes T augmente (Lumeng et al., 2011), principalement au niveau du VAT. Dans notre étude la fréquence des lymphocytes T CD4⁺ reste beaucoup plus importante tout au long de l'infection chez les souris âgées. Nous n'avons caractérisé ces lymphocytes qu'avec le marqueur CD4, il serait ainsi nécessaire d'ajouter d'autres marqueurs afin d'avoir plus de détails quant aux populations de lymphocytes CD4⁺, par exemple avec le marqueur FoxP3 pour caractériser les Tregs (CD3⁺CD4⁺FoxP3⁺) et les Tconv (CD3⁺CD4⁺FoxP3⁻). Les lymphocytes T CD4⁺FoxP3⁻ sont une des principales sources d'IL-10 lors de l'infection, ce qui confirmerait la forte expression du gène *Il10* chez les souris âgées. L'IL-10 est une cytokine anti-inflammatoire qui a pour but initial de réguler la réponse immune. Cependant, une étude a montré que lors de l'infection avec une dose létale de virus influenza, les souris déficientes en IL-10 présentaient un meilleur taux de survie en comparaison avec des souris *wild-type*. Cette déficience en IL-10 était associée à une augmentation de l'expression des cytokines produites par les lymphocytes Th17 au niveau des poumons. Les souris ne produisant pas d'IL-10 ont une forte réponse Th17 et Th1 (McKinstry et al., 2009). L'inhibition de la réponse Th17 par l'IL-10 dans les tissus adipeux pourrait contribuer à la baisse du taux de survie des souris âgées. Une autre étude a rapporté que les lymphocytes T CD4⁺ effectrices (Teffs) augmentent en fréquence, ont un phénotype activé dérégulé et ont leurs fonctions effectrices augmentées au cours du vieillissement. Ces cellules ne répondent pas aux signaux immunosuppresseurs des Tregs. Le vieillissement est donc associé à l'augmentation de lymphocytes T CD4 qui, d'une part, sont plus activés mais, d'autre part, ont des fonctions effectrices dérégulées qui peuvent entraîner une hausse de l'inflammation (Harpaz et al., 2017). Il serait donc intéressant d'étudier, de manière plus précise, nos lymphocytes T CD4⁺ dans nos tissus adipeux blancs afin de déterminer leur phénotype et leurs fonctions et de voir si ce phénotype et ces fonctions sont dérégulés avec l'âge et au cours de l'infection. Nous avons caractérisé les principales populations immunes au niveau des tissus adipeux blancs. Des études plus poussées seront nécessaires pour comprendre

Discussion-Conclusion

comment des taux importants de cellules NKT et/ou des taux faibles de cellules NK dans les tissus adipeux blancs des souris âgées pourraient contribuer à la sévérité de l'infection, ce qui a déjà été démontré dans d'autres organes et dans le sang (Ogata et al., 2001; Beli et al., 2011). Tout d'abord la cause et le mécanisme par lequel les cellules NKT se retrouvent en plus grand nombre chez les souris âgées mais aussi étudier les capacités effectrices de ces cellules. De manière intéressante, le profil des sous-populations immunes du VAT était semblable à celui observé dans les poumons, ce qui suggérerait une communication entre les deux tissus, ce qui a déjà été suggéré dans le cas d'une infection à la tuberculose (Ayyappan et al., 2019). Cependant, les cellules les plus représentées dans le tissu adipeux sont les adipocytes. Leurs principales fonctions sont le stockage d'énergie, la protection des organes et l'isolation contre la perte de chaleur. Depuis quelques années, il a été montré que les adipocytes peuvent agir comme des cellules immunes en exprimant des récepteurs de cellules immunes (Kopp et al., 2009; Pietsch et al., 2006), en produisant des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6 et le TNF- α (Pietsch et al., 2006; Frasca et al., 2018), en exprimant des chimiokines (e.g. CXCL10, CCR2) (Frasca et al., 2018) et en exprimant des molécules permettant la présentation d'antigènes (e.g. CMH II, CD1d) (Deng et al., 2013; Huh et al., 2013). L'étude de la fonction immunitaire des adipocytes semble donc essentielle pour comprendre pleinement la contribution des tissus adipeux blancs et de leurs cellules dans la physiopathologie de la grippe. La question que l'on peut se poser est de savoir s'il s'agit vraiment d'une réponse immune antivirale. Grâce à des analyses transcriptomiques, notre équipe a montré qu'en réponse à l'infection à IAV, une activation de la voie de signalisation IFN de type I dans les deux dépôts de tissu adipeux blanc était observable. Lors de l'infection, une augmentation de la signalisation à IFN, du *virus sensing* et de la réponse antivirale (STAT1, IRF7, IFN γ) dans les tissus adipeux blancs mais aussi dans les pré-adipocytes et dans les adipocytes est retrouvée. Cette activation de la voie IFN de type I est associée avec l'inhibition de la voie de biosynthèse du cholestérol. Cette association est connue pour être liée à la réponse immune de l'hôte **i)** en augmentant la réponse immune antivirale et **ii)** en créant un environnement défavorable pour le virus (Ayari et al., 2020). Ces données confortent donc nos observations faites par RT-qPCR, avec l'expression de gènes *virus sensing*, et par cytométrie en flux concernant la réponse immune du tissu adipeux. L'ensemble de ces résultats tendent

Discussion-Conclusion

à montrer qu'une réponse antivirale se met en place dans les tissus adipeux blancs lors de l'infection à IAV.

Nécessité d'études complémentaires

Lors des travaux réalisés au cours de ma thèse, nous avons montré que la composition en cellules immunes adipeuses était perturbée dans deux dépôts du tissu adipeux blanc chez des souris jeunes adultes et âgées lors de l'infection à IAV. Notre caractérisation de ces cellules immunes pourrait être précisée et approfondie. En effet, comme décrit précédemment, il serait intéressant d'analyser les sous-populations de lymphocytes, leur niveau de maturation, leur statut de cellule naïve ou mémoire. Il est également important de regarder les capacités effectrices de nos cellules car leur nombre ne démontre pas leur capacité à participer à la réponse immunitaire antivirale, ce qui a déjà été démontré au cours du vieillissement dans différents organes. Nous pouvons, par exemple, étudier la capacité à phagocyter des macrophages (Aprahamian et al., 2008), la production de cytokines grâce à la restimulation *in vitro* de cellules de la SVF, la présence de récepteurs à chimiokines montrant la capacité de déplacement, la production et l'efficacité des NETs par les neutrophiles (Sabbatini et al., 2022). Afin de caractériser les cellules immunes, nous avons décidé d'utiliser la cytométrie en flux. Cependant, cette technique peut avoir une limite : le nombre de marqueurs analysés. Afin d'aller plus loin, il serait intéressant de faire du séquençage *single-cell* d'ARN. Cette technique nous permettrait de caractériser les cellules jusqu'à leur niveau de maturation, de développement, les facteurs de transcription exprimés mais également de savoir si les cellules sont infectées par le virus influenza. En effet, lors de ma thèse nous avons essayé de déterminer les cellules immunes adipeuses infectées par cytométrie en flux. Cependant, le signal était trop faible et les résultats non concluants. Il serait également possible de réaliser des marquages immunohistochimiques ou immunofluorescents multi-marqueurs ce qui permettrait de visualiser les cellules immunes infectées directement dans le tissu. L'objectif à long terme de ce projet serait le transfert de cellules immunes adipeuses infectées de souris jeunes adultes vers des souris âgées afin de visualiser l'amélioration ou non des paramètres de l'infection chez les individus âgés. Il a déjà été montré que le transfert de cellules immunes adipeuses peut réguler l'inflammation du tissu adipeux, améliorer les conditions physiques (Brigger et al., 2020) et protéger du froid les souris âgées

(Goldberg et al., 2021). Pour débiter, il serait possible de transférer l'ensemble des cellules immunes CD45+ afin de voir si un changement s'opère chez les souris âgées. Par la suite, un transfert d'une population particulière, qui aura été identifiée comme discriminant les souris jeunes adultes et âgées, pourra être envisagé.

➤ **Infection à SARS-CoV-2**

Dans une deuxième étude nous nous sommes intéressés à l'infection à SARS-CoV-2, une autre infection virale respiratoire. Grâce au modèle du hamster (doré) Syrien, nous avons démontré que l'infection a un réel impact sur les tissus adipeux blancs. Il semble essentiel d'intégrer ces tissus dans l'étude de la physiopathologie des infections virales respiratoires.

Cette étude nous a permis de confirmer la plus forte sévérité de l'infection par SARS-CoV-2 chez les individus âgés d'un point de vue de la morbidité (Herrera-Esposito et al., 2022; Osterrieder et al., 2020). Tout comme le modèle d'infection par influenza, les hamsters âgés présentaient une reprise de poids après le pic d'infection plus lente, une plus forte mortalité ainsi qu'un nombre de copies d'ARN viral plus élevé. Après avoir confirmé la sévérité au niveau des poumons, lieu principal de l'infection, nous avons caractérisé l'impact du SARS-CoV-2 sur les deux principaux dépôts du tissu adipeux blanc (SCAT et VAT). Tout d'abord, le vieillissement est associé à une diminution des adipocytes au niveau du SCAT et une légère augmentation au niveau du VAT. Ces changements quant à la taille des adipocytes peuvent être mis en parallèle d'altérations du métabolisme lipidique du tissu avec la diminution de gènes liés à la lipogénèse et à la lipolyse. Il est intéressant de noter que ces altérations ne peuvent être constatées que dans le SCAT et pas dans le VAT. Le vieillissement a donc un impact dépôt-dépendant sur le tissu adipeux blanc, soulignant l'importance d'étudier ces différents dépôts. Puis nous avons mis en évidence des modifications de la taille des adipocytes au cours de l'infection par SARS-CoV-2. 7 jours post-infection une diminution de la taille des adipocytes, dans les deux dépôts et quel que soit l'âge de la souris, a pu être constatée. Cette diminution des adipocytes peut être corrélée avec diminution de la lipogénèse et une augmentation de la lipolyse. Ces résultats corrélerent avec ceux de la littérature qui affirment que l'infection à SARS-CoV-2 augmente la lipolyse chez les patients atteints de la COVID-19 (Casari et al., 2021). Cependant, au jour 22 post-infection, alors que

Discussion-Conclusion

les hamsters jeunes adultes se rétablissent et que la fréquence de leurs adipocytes revient à un niveau basal (augmentation de la taille), la fréquence des petits adipocytes chez les hamsters âgés va demeurer élevée. Ce constat a pu être établi dans les deux dépôts montrant que ce phénomène n'est pas tissu dépendant. Des analyses histologiques plus détaillées nous ont permis de montrer la présence de structures nommées CLSs (*Crown-Like Structure*) uniquement dans le SCAT. Elles peuvent être retrouvées au cours de l'infection, quel que soit l'âge de l'animal. Ces CLSs ont déjà été décrites dans le cas de l'obésité (Murano et al., 2008). Les CLSs correspondent à des macrophages entourant la gouttelette lipidique d'un adipocyte mort ou endommagé (Cinti et al., 2005). Cela signifie que l'infection à SARS-CoV-2 entraîne principalement la mort d'adipocytes au niveau du SCAT. Ces dommages, constatés 7 jours post-infection chez les hamsters quel que soit leur âge, ne sont pas retrouvés 22 jours post-infection chez les jeunes adultes, dont le tissu semble réparé, mais sont retrouvés chez les individus âgés. Plusieurs hypothèses pour expliquer ce phénomène peuvent être soumises :

- Le vieillissement est associé à un déclin de l'adipogenèse. En effet, le nombre et la fonction des progéniteurs des adipocytes réduisent, ce qui ne permet pas la production de nouveaux adipocytes matures fonctionnels.
- La présence de CLSs si tardivement au cours de l'infection peut être liée à un problème dans les fonctions d'efferoctose des macrophages (phagocytose des cellules mortes) au cours du vieillissement. Les cellules immunes des tissus adipeux blancs, comme dans tous les organes lymphoïdes et non lymphoïdes, sont altérées avec l'âge (immunosénescence). Il serait donc intéressant de tester les capacités de phagocytose de ces macrophages et de vérifier leur état de maturation.

Les CLSs retrouvés dans le tissu adipeux blanc sous-cutané des hamsters âgés sont beaucoup plus gros que les CLSs classiquement observés. Ces énormes CLSs peuvent faire penser à des « *Cyst-like structures* » décrites chez des patients obèses et diabétiques (Camastra et al., 2017). Nous pouvons supposer que cela résulte de la fusion de plusieurs CLSs. Les CLSs observés dans le SCAT étaient concentrés dans des régions particulières et non pas distribués au hasard dans le tissu. Cela serait dû à la dissémination du virus. En effet, il a déjà été démontré que le SARS-CoV-2 pouvait diminuer la viabilité cellulaire et notamment celle des adipocytes (Colleluori et al.,

2022). Les CLSs seraient donc la conséquence de la dissémination du virus cellule à cellule, ce qui a déjà été démontré *in vitro* (Zeng et al., 2022). Cette dissémination peut être également faite des adipocytes vers les macrophages. En effet, les macrophages retrouvés autour des adipocytes morts expriment la protéine spike. Certains de ces macrophages forment des cellules multinucléées (syncytia) qui suggèrent une infection par le virus SARS-CoV-2. Cette fusion de plusieurs cellules pourrait permettre au virus de transmettre son génome plus facilement. De plus, lors de cette étude, nous avons pu mettre en évidence un remodelage du profil lipidique plasmatique au cours de l'infection dans les deux groupes d'hamsters. Les changements observés étaient d'autant plus marqués chez les animaux âgés. Nous n'avons pas encore déterminé si la différence de profil lipidique plasmatique entre les deux groupes d'hamsters était à l'origine de la plus grande sévérité.

➤ **Perspectives**

Afin d'étudier la contribution directe du tissu adipeux dans la sévérité des infections virales respiratoires plusieurs pistes peuvent être explorées. Dans un premier temps, nous pourrions directement manipuler le tissu adipeux (présence/absence ; taille plus ou moins importante). Nous pourrions notamment effectuer des greffes de tissu adipeux soit d'une souris âgée à une souris jeunes adultes afin de vérifier s'il y a une augmentation de la sévérité de la physiopathologie, soit d'une souris jeune adulte à une souris âgée afin de vérifier s'il y a une augmentation de la survie et une amélioration de la physiopathologie. La greffe de tissu adipeux a déjà été utilisée dans les cas de diabète. La greffe de tissu adipeux chez des souris souffrant de diabète lipoatrophique permet d'inversé le phénomène d'hyperglycémie et de diminuer les taux d'insuline (Gavrilova et al., 2000). Il serait également intéressant de regarder l'impact de la suppression du tissu adipeux notamment par chirurgie. Il semblerait que la suppression de tissu adipeux sous-cutané n'aurait soit pas d'effet soit un effet négatif sur le métabolisme. Des souris nourries sous régime riche en lipide et ayant subi une lipectomie présentaient une résistance à l'insuline et des taux forts de glycérides (Marcadenti et al., 2015). Les études sur les humains sont plus controversées, la plupart ne montrant ni d'effets bénéfiques ni d'effets cardiométaboliques négatifs (Klein et al. 2004). Nous pourrions également avoir des modèles avec des tissu adipeux plus importants : modèle d'obésité induite par l'alimentation. Préalablement étudié chez des souris jeunes adultes, il serait pertinent

Discussion-Conclusion

de l'étudier également chez des souris âgées. La question serait : la sévérité de l'infection est-elle plus importante chez un modèle âgé d'obésité induite ou chez un modèle classique de souris âgée ? Dans un deuxième temps il serait intéressant de manipuler les adipokines associées au tissu adipeux comme la leptine et l'adiponectine en utilisant des modèles KO. Il a déjà été montré que la leptine joue un rôle essentiel dans la protection et la régulation des cellules immunes lors d'infections bactériennes (e.g. *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*) (Wieland et al., 2005 ; Ikejima et al., 2005) et virale (e.g. influenza) (O'Brien et al., 2012) grâce à des modèles de souris (ob/ob) et (db/db). Ces études ont été effectuées chez des modèles jeunes adultes, il faudrait donc ajouter le paramètre vieillissement afin de voir si ce paramètre détériore la physiopathologie de la grippe ou de la COVID-19 de manière plus significative encore. Le rôle de l'adiponectine lors de l'infection à influenza chez des individus âgés a déjà été étudié. L'adiponectine exacerbe l'infection à influenza chez les individus âgés et l'action de celle-ci est dépendante d'IL-18 (Jiang et al., 2020). Lors de l'utilisation de ces modèles, un dosage sérique devra être effectué afin d'analyser l'effet sur l'inflammation. Dans un troisième temps, l'axe microbiote-tissu adipeux devra être exploré. Le vieillissement et l'infection à influenza entraînent des modifications dans la composition du microbiote et donc dans la production de métabolites, notamment avec une diminution des bactéries productrices d'AGCC. Ces métabolites pourraient impacter le tissu adipeux dans sa morphologie, sa composition mais aussi sa fonction métabolique. La composition taxonomique du microbiote intestinal, sa diversité et ses capacités fonctionnelles pourront être étudiées grâce à une analyse Shotgun. Les IFNs jouent un rôle primordial dans la réponse antivirale notamment grâce à l'induction d'ISGs et l'altération des cellules pour limiter la réplication virale. Ces altérations incluent des changements dans le métabolisme des lipides, la composition des membranes et la synthèse de protéines. En condition homéostatique, le microbiote et les cellules immunes associées sentent les molécules du microbiote et maintiennent une réponse IFN intrinsèque. Ces IFNs vont permettre la production d'IL-10/TGF maintenant un environnement anti-inflammatoire, ce qui atténue la méta-inflammation et l'adipogenèse. Cependant, une trop longue réponse IFN et une forte inflammation lors de l'infection pourraient entraîner un dérèglement de l'adipogenèse, une augmentation de la production de leptine permettant l'induction de SOCS3 supprimant la voie des IFN antiviraux et donc une plus forte susceptibilité

aux infections (Tian et al., 2019). Des modifications du microbiote au cours du vieillissement et d'une infection à influenza pourraient être à l'origine des altérations du tissu adipeux. Une analyse des taux d'interféron et un traitement anti-interféron pourraient nous donner des indications sur leur rôle dans la physiopathologie de la grippe.

➤ **Conclusion**

Pour conclure, nous avons montré que les infections virales respiratoires, comme la grippe et la COVID-19 présentées dans ce projet, affectent principalement les voies respiratoires mais peuvent également entraîner des complications extra-pulmonaires comme dans le microbiote intestinal et les tissus adipeux blancs.

Le vieillissement et l'obésité sont deux facteurs préoccupants de notre société. Ces deux catégories de population sont à risque plus important de développer certaines maladies et des formes graves d'infections virales. L'épidémie de grippe de 2009 ([H1N1]) et la pandémie récente de COVID-19 sont responsables de millions de décès et mettent en lumière l'intérêt de mieux comprendre la physiopathologie de ces maladies. Le vieillissement et l'obésité, reconnus comme facteurs de risque, démontrent l'intérêt d'étudier le tissu adipeux dans les maladies infectieuses. Les résultats de notre équipe ainsi que les résultats obtenus lors de ma thèse tendent à montrer que les infections virales respiratoires peuvent impacter directement les tissus adipeux blancs et que les altérations observées pourraient être en partie à l'origine de la plus grande sévérité chez les individus âgés. De plus, les tissus adipeux blancs seraient un des sites d'infection pour de nombreux pathogènes comme nous l'avons reporté dans notre revue (Barthelemy et al., 2023). Depuis quelques années, il a été démontré que les virus respiratoires peuvent être retrouvés dans différents organes dans tout l'organisme. Cependant, il subsiste encore des interrogations quant à l'intérêt du virus d'infecter d'autres organes. La première hypothèse est l'opportunité du virus de disposer de plus cellules afin de se répliquer et de produire de nouveaux virions. La réplication des virus IAV et SARS-CoV-2 a été observée au niveau des tissus adipeux blancs mais pas la production de virions (Ayari et al., 2020). La deuxième hypothèse est que les tissus adipeux blancs sont un réservoir pour le virus, ce qui a déjà été montré pour le SARS-CoV-2 (Martínez-Colón et al., 2022). La troisième hypothèse est que les altérations retrouvées au niveau du tissu

Discussion-Conclusion

adipeux sont juste un effet secondaire et n'ont aucune conséquence sur la physiopathologie de l'infection. Une deuxième question, à laquelle il serait intéressant de répondre, est la méthode de diffusion du virus dans les différents organes. Trois hypothèses peuvent être citées : i) la diffusion se ferait de cellule à cellule (Cifuentes-Muñoz et al., 2018) (ce qui a été observée in vitro pour le SARS-CoV-2) (Zeng et al., 2022) ; ii) le virus se disperserait directement dans le sang causant une virémie (Mori et al., 1995; Wu et al., 2020) qui pourrait être une prédiction de la sévérité de l'infection (Jong et al., 2006; Choi et al., 2012) ; iii) la diffusion se ferait via la circulation sanguine grâce à des cellules infectées dans les poumons. Cette dernière hypothèse est soutenue par différentes études montrant que les cellules immunes circulantes porteraient des fragments de l'ARN viral et des virions (Steerman et al., 2018; Tang et al., 2018).

L'ensemble de ces travaux souligne l'importance d'étudier la contribution des tissus adipeux blancs à la sévérité des infections virales respiratoires chez les individus âgés. Nos travaux ont montré que les infections virales respiratoires **i)** impactent différemment les tissus adipeux blancs ; **ii)** ont un effet dépôt spécifique et **iii)** ont un effet âge dépendant.

Bibliographie

Bibliographie

- Abdelrahman, Zeinab, Mengyuan Li, et Xiaosheng Wang. « Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A Respiratory Viruses ». *Frontiers in Immunology* 11 (2020). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.552909>.
- Abed, Yacine, et Guy Boivin. « Treatment of respiratory virus infections ». *Antiviral Research* 70, n°2 (juin 2006): 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2006.01.006>.
- Abt, Michael C., Lisa C. Osborne, Laurel A. Monticelli, Travis A. Doering, Theresa Alenghat, Gregory F. Sonnenberg, Michael A. Paley, et al. « Commensal Bacteria Calibrate the Activation Threshold of Innate Antiviral Immunity ». *Immunity* 37, n° 1 (27 juillet 2012): 158-70. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.04.011>.
- Abumrad, N. A., M. R. el-Maghrabi, E. Z. Amri, E. Lopez, et P. A. Grimaldi. « Cloning of a Rat Adipocyte Membrane Protein Implicated in Binding or Transport of Long-Chain Fatty Acids That Is Induced during Preadipocyte Differentiation. Homology with Human CD36. » *Journal of Biological Chemistry* 268, n° 24 (25 août 1993): 17665-68. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)46753-6](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)46753-6).
- Agarwal, Pooja, Shaheb R. Khan, Subash C. Verma, Muheeb Beg, Kavita Singh, Kalyan Mitra, Anil N. Gaikwad, Md. Sohail Akhtar, et Manju Y. Krishnan. « Mycobacterium Tuberculosis Persistence in Various Adipose Depots of Infected Mice and the Effect of Anti-Tubercular Therapy ». *Microbes and Infection* 16, n° 7 (1 juillet 2014): 571-80. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2014.04.006>.
- Agrawal, Anshu, Sudhanshu Agrawal, Jia-Ning Cao, Houfen Su, Kathryn Osann, et Sudhir Gupta. « Altered Innate Immune Functioning of Dendritic Cells in Elderly Humans: A Role of Phosphoinositide 3-Kinase-Signaling Pathway1 ». *The Journal of Immunology* 178, n° 11 (1 juin 2007): 6912-22. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.11.6912>.
- Ahnstedt, Hilda, Meaghan Roy-O'Reilly, Monica S. Spychala, Alexis S. Mobley, Javiera Bravo-Alegria, Anjali Chauhan, Jaroslaw Aronowski, Sean P. Marrelli, et Louise D. McCullough. « Sex Differences in Adipose Tissue CD8+ T Cells and Regulatory T Cells in Middle-Aged Mice ». *Frontiers in Immunology* 9 (4 avril 2018): 659. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00659>.
- Akerman, Michael J. H., Catherine M. Calacanis, et Mary K. Madsen. « Relationship Between Asthma Severity and Obesity ». *Journal of Asthma* 41, no 5 (1 janvier 2004): 521-26. <https://doi.org/10.1081/JAS-120037651>.
- Akune, Toru, Shinsuke Ohba, Satoru Kamekura, Masayuki Yamaguchi, Ung-il Chung, Naoto Kubota, Yasuo Terauchi, et al. « PPAR γ insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors ». *Journal of Clinical Investigation* 113, n° 6 (15 mars 2004): 846-55. <https://doi.org/10.1172/JCI200419900>.
- Al Khatib, Hebah A., Shilu Mathew, Maria K. Smatti, Nahla O. Eltai, Sameer A. Pathan, Asmaa A. Al Thani, Peter V. Coyle, Muna A. Al Maslamani, et Hadi M. Yassine. « Profiling of Intestinal Microbiota in Patients Infected with Respiratory Influenza A and B Viruses ». *Pathogens* 10, n° 6 (17 juin 2021): 761. <https://doi.org/10.3390/pathogens10060761>.

Bibliographie

- Alessi, M. C., F. Peiretti, P. Morange, M. Henry, G. Nalbone, et I. Juhan-Vague. « Production of Plasminogen Activator Inhibitor 1 by Human Adipose Tissue: Possible Link between Visceral Fat Accumulation and Vascular Disease ». *Diabetes* 46, n° 5 (mai 1997): 860-67. <https://doi.org/10.2337/diab.46.5.860>.
- Alexander, Caroline M., Ildiko Kasza, C-L. Eric Yen, Scott B. Reeder, Diego Hernando, Richard L. Gallo, Colin A. B. Jahoda, Valerie Horsley, et Ormond A. MacDougald. « Dermal White Adipose Tissue: A New Component of the Thermogenic Response ». *Journal of Lipid Research* 56, n° 11 (1 novembre 2015): 2061-69. <https://doi.org/10.1194/jlr.R062893>.
- Alexander-Miller, Martha A. « Challenges for the Newborn Following Influenza Virus Infection and Prospects for an Effective Vaccine ». *Frontiers in Immunology* 11 (2020). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.568651>.
- Alexopoulou, Lena, Agnieszka Czopik Holt, Ruslan Medzhitov, et Richard A. Flavell. « Recognition of Double-Stranded RNA and Activation of NF- κ B by Toll-like Receptor 3 ». *Nature* 413, n° 6857 (octobre 2001): 732-38. <https://doi.org/10.1038/35099560>.
- Al-Khami, Amir A., Liqin Zheng, Luis Del Valle, Fokhrul Hossain, Dorota Wyczechowska, Jovanny Zabaleta, Maria D. Sanchez, Matthew J. Dean, Paulo C. Rodriguez, et Augusto C. Ochoa. « Exogenous Lipid Uptake Induces Metabolic and Functional Reprogramming of Tumor-Associated Myeloid-Derived Suppressor Cells ». *Oncoimmunology* 6, n° 10 (2017): e1344804. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1344804>.
- Allman, David, et Shiv Pillai. « Peripheral B Cell Subsets ». *Current Opinion in Immunology*, Lymphocyte Development - Edited by Klaus Rajewsky and Harald von Boehmer / Tumour Immunology - Edited by Haruo Sugiyama, 20, n° 2 (1 avril 2008): 149-57. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2008.03.014>.
- Al-Mansoori, Layla, Hend Al-Jaber, Mohammad Shoaib Prince, et Mohamed A. Elrayess. « Role of Inflammatory Cytokines, Growth Factors and Adipokines in Adipogenesis and Insulin Resistance ». *Inflammation* 45, n° 1 (2022): 31-44. <https://doi.org/10.1007/s10753-021-01559-z>.
- Al-Mubarak, Firas, Janet Daly, Denise Christie, Donna Fountain, et Stephen P. Dunham. « Identification of Morphological Differences between Avian Influenza A Viruses Grown in Chicken and Duck Cells ». *Virus Research* 199 (2 mars 2015): 9-19. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2015.01.005>.
- Alter, Galit, Jingyou Yu, Jinyan Liu, Abishek Chandrashekar, Erica N. Borducchi, Lisa H. Tostanoski, Katherine McMahan, et al. « Immunogenicity of Ad26.COVS.2 Vaccine against SARS-CoV-2 Variants in Humans ». *Nature* 596, n° 7871 (août 2021): 268-72. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03681-2>.
- Altintas, Mehmet M., Adiba Azad, Behzad Nayer, Gabriel Contreras, Julia Zaias, Christian Faul, Jochen Reiser, et Ali Nayer. « Mast Cells, Macrophages, and Crown-like Structures Distinguish Subcutaneous from Visceral Fat in Mice ». *Journal of Lipid Research* 52, n° 3 (1 mars 2011): 480-88. <https://doi.org/10.1194/jlr.M011338>.

Bibliographie

- Alugupalli, Kishore R., John M. Leong, Robert T. Woodland, Masamichi Muramatsu, Tasuku Honjo, et Rachel M. Gerstein. « B1b Lymphocytes Confer T Cell-Independent Long-Lasting Immunity ». *Immunity* 21, n° 3 (septembre 2004): 379-90. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.06.019>.
- AlZaim, Ibrahim, Safaa H. Hammoud, Houssam Al-Koussa, Alaa Ghazi, Ali H. Eid, et Ahmed F. El-Yazbi. « Adipose Tissue Immunomodulation: A Novel Therapeutic Approach in Cardiovascular and Metabolic Diseases ». *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 7 (2020). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2020.602088>.
- Amano, Shinya U., Jessica L. Cohen, Pranitha Vangala, Michaela Tencerova, Sarah M. Nicoloro, Joseph C. Yawe, Yuefei Shen, Michael P. Czech, et Myriam Aouadi. « Local Proliferation of Macrophages Contributes to Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation ». *Cell Metabolism* 19, n° 1 (janvier 2014): 162-71. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.11.017>.
- Antunes, Krist Helen, José Luís Fachi, Rosemeire de Paula, Emanuelle Fraga da Silva, Laís Passariello Pral, Adara Áurea dos Santos, Greicy Brisa Malaquias Dias, et al. « Microbiota-derived acetate protects against respiratory syncytial virus infection through a GPR43-type 1 interferon response ». *Nature Communications* 10 (22 juillet 2019): 3273. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11152-6>.
- Aprahamian, T, Y Takemura, D Goukassian, et K Walsh. « Ageing is associated with diminished apoptotic cell clearance in vivo ». *Clinical and Experimental Immunology* 152, n° 3 (1 juin 2008): 448-55. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03658.x>.
- Arai, Yasumichi, Carmen M. Martin-Ruiz, Michiyo Takayama, Yukiko Abe, Toru Takebayashi, Shigeo Koyasu, Makoto Suematsu, Nobuyoshi Hirose, et Thomas von Zglinicki. « Inflammation, But Not Telomere Length, Predicts Successful Ageing at Extreme Old Age: A Longitudinal Study of Semi-Supercentenarians ». *eBioMedicine* 2, n° 10 (1 octobre 2015): 1549-58. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.07.029>.
- Armstrong, Susan M., Changsen Wang, Jayesh Tigdi, Xiaoe Si, Carlo Dumpit, Steffany Charles, Asela Gamage, Theo J. Moraes, et Warren L. Lee. « Influenza Infects Lung Microvascular Endothelium Leading to Microvascular Leak: Role of Apoptosis and Claudin-5 ». *PLOS ONE* 7, n° 10 (24 octobre 2012): e47323. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047323>.
- Arunachalam, Prabhu S., Florian Wimmers, Chris Ka Pun Mok, Ranawaka A. P. M. Perera, Madeleine Scott, Thomas Hagan, Natalia Sigal, et al. « Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans ». *Science (New York, N.y.)* 369, n° 6508 (4 septembre 2020): 1210-20. <https://doi.org/10.1126/science.abc6261>.
- Aschenbrenner, Diane S. « Remdesivir Approved to Treat COVID-19 Amid Controversy ». *AJN The American Journal of Nursing* 121, n° 1 (janvier 2021): 22. <https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000731640.35662.2c>.

Bibliographie

- Atkinson, R. L., N. V. Dhurandhar, D. B. Allison, R. L. Bowen, B. A. Israel, J. B. Albu, et A. S. Augustus. « Human Adenovirus-36 Is Associated with Increased Body Weight and Paradoxical Reduction of Serum Lipids ». *International Journal of Obesity* (2005) 29, no 3 (mars 2005): 281-86. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802830>.
- Atzmon, Gil, Toni I. Pollin, Jill Crandall, Keith Tanner, Clyde B. Schechter, Philipp E. Scherer, Marielisa Rincon, et al. « Adiponectin Levels and Genotype: A Potential Regulator of Life Span in Humans ». *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 63, n° 5 (mai 2008): 447-53.
- Aw, Danielle, Lucy Hilliard, Yoshio Nishikawa, Emma T. Cadman, Rachel A. Lawrence, et Donald B. Palmer. « Disorganization of the splenic microanatomy in ageing mice ». *Immunology* 148, n° 1 (mai 2016): 92-101. <https://doi.org/10.1111/imm.12590>.
- Aw, Danielle, Alberto B. Silva, et Donald B. Palmer. « Immunosenescence: Emerging Challenges for an Ageing Population ». *Immunology* 120, n° 4 (avril 2007): 435-46. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02555.x>.
- Ayari, Asma, Manuel Rosa-Calatrava, Steve Lancel, Johanna Barthelemy, Andrés Pizzorno, Alicia Mayeuf-Louchart, Morgane Baron, et al. « Influenza infection rewires energy metabolism and induces browning features in adipose cells and tissues ». *Communications Biology* 3 (14 mai 2020): 237. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-0965-6>.
- Ayyappan, Janeesh Plakkal, Usha Ganapathi, Kezia Lizardo, Christopher Vinnard, Selvakumar Subbian, David S. Perlin, et Jyothi F. Nagajyothi. « Adipose Tissue Regulates Pulmonary Pathology during TB Infection ». *mBio* 10, n° 2 (16 avril 2019): e02771-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.02771-18>.
- Azimi, Parham, Zahra Keshavarz, Jose Guillermo Cedeno Laurent, Brent Stephens, et Joseph G. Allen. « Mechanistic transmission modeling of COVID-19 on the Diamond Princess cruise ship demonstrates the importance of aerosol transmission ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 118, n° 8 (23 février 2021): e2015482118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2015482118>.
- Baazim, Hatoon, Martina Schweiger, Michael Moschinger, Haifeng Xu, Thomas Scherer, Alexandra Popa, Suchira Gallage, et al. « CD8+ T Cells Induce Cachexia during Chronic Viral Infection ». *Nature Immunology* 20, n° 6 (juin 2019): 701-10. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0397-y>.
- Bäckhed, Fredrik, Hao Ding, Ting Wang, Lora Hooper, Gou Koh, Andras Nagy, Clay Semenkovich, et Jeffrey Gordon. « The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (1 décembre 2004): 15718-23. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101>.
- Bahadoran, Azadeh, Sau H. Lee, Seok M. Wang, Rishya Manikam, Jayakumar Rajarajeswaran, Chandramathi S. Raju, et Shamala D. Sekaran. « Immune Responses to Influenza Virus and Its Correlation to Age and Inherited Factors ». *Frontiers in Microbiology* 7 (2016). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01841>.

Bibliographie

- Baker, Darren J., Tobias Wijshake, Tamar Tchkonina, Nathan K. LeBrasseur, Bennett G. Childs, Bart van de Sluis, James L. Kirkland, et Jan M. van Deursen. « Clearance of p16Ink4a-Positive Senescent Cells Delays Ageing-Associated Disorders ». *Nature* 479, n° 7372 (novembre 2011): 232-36. <https://doi.org/10.1038/nature10600>.
- Ballak, Dov B, Rinke Stienstra, Cees J Tack, Charles A Dinarello, et Janna A van Diepen. « IL-1 family members in the pathogenesis and treatment of metabolic disease: Focus on adipose tissue inflammation and insulin resistance ». *Cytokine* 75, n° 2 (octobre 2015): 280-90. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.05.005>.
- Bañuls, M P, A Alvarez, I Ferrero, A Zapata, et C Ardavin. « Cell-surface marker analysis of rat thymic dendritic cells. » *Immunology* 79, n° 2 (juin 1993): 298-304.
- Bapat, Sagar P., Jae Myoung Suh, Sungsoon Fang, Sihao Liu, Yang Zhang, Albert Cheng, Carmen Zhou, et al. « Depletion of Fat Tregs Prevents Age-Associated Insulin Resistance ». *Nature* 528, n° 7580 (3 décembre 2015): 137-41. <https://doi.org/10.1038/nature16151>.
- Baranek, Thomas, Kevin Lebrigand, Carolina de Amat Herbozo, Loïc Gonzalez, Gemma Bogard, Céline Dietrich, Virginie Magnone, et al. « High Dimensional Single-Cell Analysis Reveals iNKT Cell Developmental Trajectories and Effector Fate Decision ». *Cell Reports* 32, n° 10 (8 septembre 2020): 108116. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108116>.
- Barbatelli, G., I. Murano, L. Madsen, Q. Hao, M. Jimenez, K. Kristiansen, J. P. Giacobino, R. De Matteis, et S. Cinti. « The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation ». *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 298, n° 6 (juin 2010): E1244-53. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00600.2009>.
- Barbier, Diane, Ignacio Garcia-Verdugo, Julien Pothlichet, Roxana Khazen, Delphyne Descamps, Karine Rousseau, David Thornton, et al. « Influenza A Induces the Major Secreted Airway Mucin MUC5AC in a Protease-EGFR-Extracellular Regulated Kinase-Sp1-Dependent Pathway ». *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 47, n° 2 (août 2012): 149-57. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2011-0405OC>.
- Barrera-Alcocer, Jorge, Leonel García-Benavides, José F Muñoz-Valle, Ulises de la Cruz-Mosso, Ramón A González, Sonia Luquín, Luz del C Alarcón-Romero, Linda A Marino-Ortega, Ines Matia-Garcia, et Isela Parra-Rojas. « Presence of Adenovirus-36 DNA in Adipose Tissue of Women: Relationship with Adipocyte Morphology and the Expression of C/EBP β and HIF-1 α ». *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* 14 (31 décembre 2021): 477-86. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S285341>.
- Barthelemy, Johanna, Gemma Bogard, et Isabelle Wolowczuk. « Beyond energy balance regulation: The underestimated role of adipose tissues in host defense against pathogens ». *Frontiers in Immunology* 14 (2023). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1083191>.

Bibliographie

- Bartosch, Sabine, Alemu Fite, George T. Macfarlane, et Marion E. T. McMurdo. « Characterization of Bacterial Communities in Feces from Healthy Elderly Volunteers and Hospitalized Elderly Patients by Using Real-Time PCR and Effects of Antibiotic Treatment on the Fecal Microbiota ». *Applied and Environmental Microbiology* 70, n° 6 (juin 2004): 3575-81. <https://doi.org/10.1128/AEM.70.6.3575-3581.2004>.
- Baumgarth, N., et A. Kelso. « In Vivo Blockade of Gamma Interferon Affects the Influenza Virus-Induced Humoral and the Local Cellular Immune Response in Lung Tissue ». *Journal of Virology* 70, n° 7 (juillet 1996): 4411-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.70.7.4411-4418.1996>.
- Baumgarth, Nicole, James W. Tung, et Leonore A. Herzenberg. « Inherent Specificities in Natural Antibodies: A Key to Immune Defense against Pathogen Invasion ». *Springer Seminars in Immunopathology* 26, n° 4 (mars 2005): 347-62. <https://doi.org/10.1007/s00281-004-0182-2>.
- Bechah, Yassina, Christopher D. Paddock, Christian Capo, Jean-Louis Mege, et Didier Raoult. « Adipose Tissue Serves as a Reservoir for Recrudescence Rickettsia Prowazekii Infection in a Mouse Model ». *PLOS ONE* 5, n° 1 (1 janvier 2010): e8547. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008547>.
- Bechah, Yassina, Johanna Verneau, Amira Ben Amara, Abdoulaye O. Barry, Catherine Lépolard, Vincent Achard, Laurence Panicot-Dubois, et al. « Persistence of Coxiella Burnetii, the Agent of Q Fever, in Murine Adipose Tissue ». *PLOS ONE* 9, n° 5 (16 mai 2014): e97503. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097503>.
- Beigier-Bompadre, Macarena, Georgina N. Montagna, Anja A. Köhl, Laura Lozza, January Weiner Iii, Andreas Kupz, Alexis Vogelzang, et al. « Mycobacterium Tuberculosis Infection Modulates Adipose Tissue Biology ». *PLOS Pathogens* 13, n° 10 (17 octobre 2017): e1006676. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006676>.
- Beli, Eleni, Jonathan F. Clinthorne, David M. Duriancik, Ilwoong Hwang, Sungjin Kim, et Elizabeth M. Gardner. « Natural killer cell function is altered during the primary response of aged mice to influenza infection ». *Mechanisms of ageing and development* 132, n° 10 (octobre 2011): 503-10. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2011.08.005>.
- Bénézech, Cécile, et Lucy Helen Jackson-Jones. « ILC2 Orchestration of Local Immune Function in Adipose Tissue ». *Frontiers in Immunology* 10 (2019). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00171>.
- Berben, Lieze, Giuseppe Floris, Hans Wildiers, et Sigrid Hatse. « Cancer and Aging: Two Tightly Interconnected Biological Processes ». *Cancers* 13, n° 6 (19 mars 2021): 1400. <https://doi.org/10.3390/cancers13061400>.
- Berry, Daniel C., Yuwei Jiang, Robert W. Arpke, Elizabeth L. Close, Aki Uchida, David Reading, Eric D. Berglund, Michael Kyba, et Jonathan M. Graff. « Cellular aging contributes to failure of cold-induced beige adipocyte formation in old mice and humans ». *Cell metabolism* 25, n° 1 (10 janvier 2017): 166-81. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.10.023>.

Bibliographie

- Bertola, Adeline, Thomas Ciucci, Déborah Rousseau, Virginie Bourlier, Carine Duffaut, Stéphanie Bonnafeous, Claudine Blin-Wakkach, et al. « Identification of Adipose Tissue Dendritic Cells Correlated With Obesity-Associated Insulin-Resistance and Inducing Th17 Responses in Mice and Patients ». *Diabetes* 61, n° 9 (septembre 2012): 2238-47. <https://doi.org/10.2337/db11-1274>.
- Bertoni, Arinna, Federica Penco, Hilaria Mollica, Paola Bocca, Ignazia Prigione, Anna Corcione, Davide Cangelosi, et al. « Spontaneous NLRP3 inflammasome-driven IL-1- β secretion is induced in severe COVID-19 patients and responds to anakinra treatment ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 150, n° 4 (octobre 2022): 796-805. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.05.029>.
- Betts, Richard J., Nayana Prabhu, Adrian W. S. Ho, Fei Chuin Lew, Paul E. Hutchinson, Olaf Rotzschke, Paul A. Macary, et D. Michael Kemeny. « Influenza A Virus Infection Results in a Robust, Antigen-Responsive, and Widely Disseminated Foxp3+ Regulatory T Cell Response ». *Journal of Virology* 86, n° 5 (mars 2012): 2817-25. <https://doi.org/10.1128/JVI.05685-11>.
- Bian, Xiu-Wu, The COVID-19 Pathology Team, Xiao-Hong Yao, Yi-Fang Ping, Shicang Yu, Yu Shi, Tao Luo, et al. « Autopsy of COVID-19 Patients in China ». *National Science Review* 7, n° 9 (12 septembre 2020): 1414-18. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa123>.
- Birgand, Gabriel, Solen Kerneis, et Jean-Christophe Lucet. « Modes de transmission du SARS-CoV-2 : que sait-on actuellement ? » *Médecine et Maladies Infectieuses Formation* 1, n° 1 (janvier 2022): 2-12. <https://doi.org/10.1016/j.mmifmc.2021.11.001>.
- Birjandi, Shirin Z., Jill A. Ippolito, Anand K. Ramadorai, et Pamela L. Witte. « Alterations in Marginal Zone Macrophages and Marginal Zone B Cells in Old Mice ». *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 186, n° 6 (15 mars 2011): 3441-51. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001271>.
- Blattner, William, R Gallo, et H Temin. « HIV causes AIDS ». *Science (New York, N.Y.)* 241 (1 août 1988): 515-16. <https://doi.org/10.1126/science.3399881>.
- Blüher, Matthias. « Metabolically Healthy Obesity ». *Endocrine Reviews* 41, n° 3 (1 juin 2020): bnaa004. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa004>.
- Bogard, Gemma, Johanna Barthelemy, Aline Hantute-Ghesquier, Valentin Sencio, Patricia Brito-Rodrigues, Karin Séron, Cyril Robil, et al. « SARS-CoV-2 Infection Induces Persistent Adipose Tissue Damage in Aged Golden Syrian Hamsters ». *Cell Death & Disease* 14, n° 2 (1 février 2023): 1-16. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05574-w>.
- Boktor, Sameh W., et John W. Hafner. « Influenza ». In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459363/>.
- Bolus, W. Reid, Kristin R. Peterson, Merla J. Hubler, Arion J. Kennedy, Marnie L. Gruen, et Alyssa H. Hasty. « Elevating Adipose Eosinophils in Obese Mice to Physiologically Normal Levels Does Not Rescue Metabolic Impairments ». *Molecular Metabolism* 8 (1 février 2018): 86-95. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.12.004>.

Bibliographie

- Bonanad, Clara, Sergio García-Blas, Francisco Tarazona-Santabalbina, Juan Sanchis, Vicente Bertomeu-González, Lorenzo Fácila, Albert Ariza, Julio Núñez, et Alberto Cordero. « The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects ». *Journal of the American Medical Directors Association* 21, n° 7 (1 juillet 2020): 915-18. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.05.045>.
- Bonneville, Marc, Rebecca L. O'Brien, et Willi K. Born. « $\Gamma\delta$ T Cell Effector Functions: A Blend of Innate Programming and Acquired Plasticity ». *Nature Reviews Immunology* 10, n° 7 (juillet 2010): 467-78. <https://doi.org/10.1038/nri2781>.
- Bonthius, Daniel J. « Lymphocytic choriomeningitis virus: An under-recognized cause of neurologic disease in the fetus, child, and adult ». *Seminars in pediatric neurology* 19, n° 3 (septembre 2012): 89-95. <https://doi.org/10.1016/j.spn.2012.02.002>.
- Boulenouar, Selma, Xavier Michelet, Danielle Duquette, David Alvarez, Andrew E. Hogan, Christina Dold, Donal O'Connor, et al. « Adipose Type One Innate Lymphoid Cells Regulate Macrophage Homeostasis through Targeted Cytotoxicity ». *Immunity* 46, n° 2 (21 février 2017): 273-86. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.01.008>.
- Bourgeois, Christine, Jennifer Gorwood, Aurélie Barrail-Tran, Claire Lagathu, Jacqueline Capeau, Delphine Desjardins, Roger Le Grand, Abderaouf Damouche, Véronique Béréziat, et Olivier Lambotte. « Specific Biological Features of Adipose Tissue, and Their Impact on HIV Persistence ». *Frontiers in Microbiology* 10 (2019). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.02837>.
- Bouvier, Nicole M., et Peter Palese. « The biology of influenza viruses ». *Vaccine* 26, n° Suppl 4 (12 septembre 2008): D49-53.
- Bouwman, J J M, F L J Visseren, K P Bouter, et R J A Diepersloot. « Infection-Induced Inflammatory Response of Adipocytes in Vitro ». *International Journal of Obesity* 32, n° 6 (juin 2008): 892-901. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.36>.
- Boyden, Alexander W., Kevin L. Legge, et Thomas J. Waldschmidt. « Pulmonary Infection with Influenza A Virus Induces Site-Specific Germinal Center and T Follicular Helper Cell Responses ». *PLoS ONE* 7, n° 7 (11 juillet 2012): e40733. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040733>.
- Brand, Judith M. A. van den, Koert J. Stittelaar, Geert van Amerongen, Leslie Reperant, Leon de Waal, Albert D. M. E. Osterhaus, et Thijs Kuiken. « Comparison of Temporal and Spatial Dynamics of Seasonal H3N2, Pandemic H1N1 and Highly Pathogenic Avian Influenza H5N1 Virus Infections in Ferrets ». *PLOS ONE* 7, n° 8 (8 août 2012): e42343. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042343>.
- Brass, Abraham L., I-Chueh Huang, Yair Benita, Sinu P. John, Manoj N. Krishnan, Eric M. Feeley, Bethany Ryan, et al. « IFITM Proteins Mediate the Innate Immune Response to Influenza A H1N1 Virus, West Nile Virus and Dengue Virus ». *Cell* 139, n° 7 (24 décembre 2009): 1243-54. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.12.017>.

Bibliographie

- Brestoff, Jonathan R., Brian S. Kim, Steven A. Saenz, Rachel R. Stine, Laurel A. Monticelli, Gregory F. Sonnenberg, Joseph J. Thome, et al. « Group 2 Innate Lymphoid Cells Promote Being of White Adipose Tissue and Limit Obesity ». *Nature* 519, n° 7542 (mars 2015): 242-46. <https://doi.org/10.1038/nature14115>.
- Brigger, Daniel, Carsten Riether, Robin van Brummelen, Kira I. Mosher, Alicia Shiu, Zhaoqing Ding, Noemi Zbären, et al. « Eosinophils Regulate Adipose Tissue Inflammation and Sustain Physical and Immunological Fitness in Old Age ». *Nature Metabolism* 2, n° 8 (août 2020): 688-702. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0228-3>.
- Brincks, Erik L., Arna Katewa, Tamara A. Kucaba, Thomas S. Griffith, et Kevin L. Legge. « CD8 T cells utilize TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) to control influenza virus infection ». *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 181, n° 7 (1 octobre 2008): 4918-25.
- Brondani, Leticia de Almeida, Taís Silveira Assmann, Guilherme Coutinho Kullmann Duarte, Jorge Luiz Gross, Luís Henrique Canani, et Daisy Crispim. « The Role of the Uncoupling Protein 1 (UCP1) on the Development of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus ». *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 56, n° 4 (juin 2012): 215-25. <https://doi.org/10.1590/S0004-2730201200040001>.
- Brondello, Jean-Marc, Alexandre Prieur, Didier Philipot, Jean-Marc Lemaitre, Guy Lenaers, Jacques Piette, et Vjekoslav Dulić. « La sénescence cellulaire - Un nouveau mythe de Janus? » *médecine/sciences* 28, n° 3 (1 mars 2012): 288-96. <https://doi.org/10.1051/medsci/2012283017>.
- Bronte, Vincenzo, Paolo Serafini, Carmela De Santo, Ilaria Marigo, Valeria Tosello, Alessandra Mazzoni, David M. Segal, et al. « IL-4-Induced Arginase 1 Suppresses Alloreactive T Cells in Tumor-Bearing Mice¹ ». *The Journal of Immunology* 170, n° 1 (1 janvier 2003): 270-78. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.1.270>.
- Brouwer, Philip J. M., Tom G. Caniels, Karlijn van der Straten, Jonne L. Snitselaar, Yoann Aldon, Sandhya Bangaru, Jonathan L. Torres, et al. « Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability ». *Science* 369, n° 6504 (7 août 2020): 643-50. <https://doi.org/10.1126/science.abc5902>.
- Brown, Deborah M., Allison M. Dilzer, Dana L. Meents, et Susan L. Swain. « CD4 T Cell-Mediated Protection from Lethal Influenza: Perforin and Antibody-Mediated Mechanisms Give a One-Two Punch¹ ». *The Journal of Immunology* 177, n° 5 (1 septembre 2006): 2888-98. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.5.2888>.
- Bruggeman, C. A., J. H. Bruning, G. Grauls, A. E. van den Bogaard, et F. Bosman. « Presence of Cytomegalovirus in Brown Fat. Study in a Rat Model ». *Intervirology* 27, n° 1 (1987): 32-37. <https://doi.org/10.1159/000149712>.
- Bruno, Maria E. C., Sujata Mukherjee, Whitney L. Powell, Stephanie F. Mori, Franklyn K. Wallace, Beverly K. Balasuriya, Leon C. Su, Arnold J. Stromberg, Donald A. Cohen, et Marlene E. Starr. « Accumulation of $\gamma\delta$ T cells in visceral fat with aging promotes chronic inflammation ». *GeroScience* 44, n° 3 (28 avril 2022): 1761-78. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00572-w>.

Bibliographie

- Buckner, Frederick S., Aaron J. Wilson, et Wesley C. Van Voorhis. « Detection of Live *Trypanosoma cruzi* in Tissues of Infected Mice by Using Histochemical Stain for β -Galactosidase ». *Infection and Immunity* 67, n° 1 (janvier 1999): 403-9. <https://doi.org/10.1128/iai.67.1.403-409.1999>.
- Bunout, Daniel, Gladys Barrera, Sandra Hirsch, Vivien Gattas, María Pía de la Maza, Ferdinand Haschke, Philippe Steenhout, et al. « Effects of a Nutritional Supplement on the Immune Response and Cytokine Production in Free-Living Chilean Elderly ». *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 28, n° 5 (2004): 348-54. <https://doi.org/10.1177/0148607104028005348>.
- Butcher, S, H Chahal, L Nayak, A Sinclair, Nick Henriquez, Elizabeth Sapey, Denis O'Mahony, et Janet Lord. « Senescence in innate immune responses: Reduced neutrophil phagocytic capacity and CD16 expression in elderly humans ». *Journal of leukocyte biology* 70 (1 décembre 2001): 881-86. <https://doi.org/10.1189/jlb.70.6.881>.
- Cakala-Jakimowicz, Marta, Paulina Kolodziej-Wojnar, et Monika Puzianowska-Kuznicka. « Aging-Related Cellular, Structural and Functional Changes in the Lymph Nodes: A Significant Component of Immunosenescence? An Overview ». *Cells* 10, n° 11 (12 novembre 2021): 3148. <https://doi.org/10.3390/cells10113148>.
- Caljon, Guy, Nick Van Reet, Carl De Trez, Marjorie Vermeersch, David Pérez-Morga, et Jan Van Den Abbeele. « The Dermis as a Delivery Site of *Trypanosoma Brucei* for Tsetse Flies ». *PLOS Pathogens* 12, n° 7 (21 juillet 2016): e1005744. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005744>.
- Camastra, Stefania, Alessandra Vitali, Marco Anselmino, Amalia Gastaldelli, Rosario Bellini, Rossana Berta, Ilenia Severi, et al. « Muscle and Adipose Tissue Morphology, Insulin Sensitivity and Beta-Cell Function in Diabetic and Nondiabetic Obese Patients: Effects of Bariatric Surgery ». *Scientific Reports* 7, n° 1 (21 août 2017): 9007. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08444-6>.
- Camell, Christina D., Patrick Günther, Aileen Lee, Emily L. Goldberg, Olga Spadaro, Yun-Hee Youm, Andrzej Bartke, et al. « Aging Induces an Nlrp3 Inflammasome-Dependent Expansion of Adipose B Cells That Impairs Metabolic Homeostasis ». *Cell Metabolism* 30, n° 6 (décembre 2019): 1024-1039.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.10.006>.
- Camell, Christina D., Jil Sander, Olga Spadaro, Aileen Lee, Kim Y. Nguyen, Allison Wing, Emily L. Goldberg, et al. « Inflammasome-Driven Catecholamine Catabolism in Macrophages Blunts Lipolysis during Ageing ». *Nature* 550, n° 7674 (octobre 2017): 119-23. <https://doi.org/10.1038/nature24022>.
- Camp, Jeremy V., et Colleen B. Jonsson. « A Role for Neutrophils in Viral Respiratory Disease ». *Frontiers in Immunology* 8 (2017). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00550>.
- Campbell, Daniel J., et Meghan A. Koch. « Phenotypical and Functional Specialization of FOXP3+ Regulatory T Cells ». *Nature Reviews Immunology* 11, n° 2 (février 2011): 119-30. <https://doi.org/10.1038/nri2916>.

Bibliographie

- Cani, Patrice D., et Amandine Everard. « Akkermansia muciniphila - Une nouvelle cible pour contrôler l'obésité, le diabète de type 2 et l'inflammation ? » *médecine/sciences* 30, n° 02 (1 février 2014): 125-27. <https://doi.org/10.1051/medsci/20143002003>.
- Cannon, Barbara, et Jan Nedergaard. « Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance ». *Physiological Reviews* 84, n° 1 (janvier 2004): 277-359. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2003>.
- Cano, R. Luz Elena, et H. Damaris E. Lopera. « Introduction to T and B Lymphocytes ». In *Autoimmunity: From Bench to Bedside [Internet]*. El Rosario University Press, 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459471/>.
- Capewell, Paul, Christelle Cren-Travaillé, Francesco Marchesi, Pamela Johnston, Caroline Clucas, Robert A Benson, Taylor-Anne Gorman, et al. « The skin is a significant but overlooked anatomical reservoir for vector-borne African trypanosomes ». Édité par Photini Sinnis. *eLife* 5 (22 septembre 2016): e17716. <https://doi.org/10.7554/eLife.17716>.
- Capron, M., et M. J. Truong. « CD23 and Eosinophils ». *Research in Immunology* 143, n° 4 (mai 1992): 442-44. [https://doi.org/10.1016/s0923-2494\(05\)80081-1](https://doi.org/10.1016/s0923-2494(05)80081-1).
- Caputa, George, Mai Matsushita, David E. Sanin, Agnieszka M. Kabat, Joy Edwards-Hicks, Katarzyna M. Grzes, Roland Pohlmeier, et al. « Intracellular Infection and Immune System Cues Rewire Adipocytes to Acquire Immune Function ». *Cell Metabolism* 34, n° 5 (3 mai 2022): 747-760.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.04.008>.
- Carlin, Lindsey E., Emily A. Hemann, Zeb R. Zacharias, Jonathan W. Heusel, et Kevin L. Legge. « Natural Killer Cell Recruitment to the Lung During Influenza A Virus Infection Is Dependent on CXCR3, CCR5, and Virus Exposure Dose ». *Frontiers in Immunology* 9 (2018). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00781>.
- Carmona, Fabio, Ana P. C. P. Carlotti, Leandra N. Z. Ramalho, Roberto S. Costa, et Fernando S. Ramalho. « Evidence of Renal Infection in Fatal Cases of 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) ». *American Journal of Clinical Pathology* 136, n° 3 (1 septembre 2011): 416-23. <https://doi.org/10.1309/AJCP1Y6LLHWSKYHW>.
- Carragher, Damian M., Denise A. Kaminski, Amy Moquin, Louise Hartson, et Troy D. Randall. « A novel role for non-neutralizing antibodies against nucleoprotein in facilitating resistance to influenza virus ». *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 181, n° 6 (15 septembre 2008): 4168-76.
- Carter, J. K., J. D. Garlich, W. E. Donaldson, et R. E. Smith. « Influence of Diet on a Retrovirus-Induced Obesity and Stunting Syndrome ». *Avian Diseases* 27, no 1 (1983): 317-22.
- Carter, Sophie, Stéphanie Miard, Alexandre Caron, Sandrine Sallé-Lefort, Philippe St-Pierre, Fernando Forato Anhô, Emilie Lavoie-Charland, et al. « Loss of OcaB Prevents Age-Induced Fat Accretion and Insulin Resistance by Altering B-Lymphocyte Transition and Promoting Energy Expenditure ». *Diabetes* 67, n° 7 (1 mars 2018): 1285-96. <https://doi.org/10.2337/db17-0558>.

Bibliographie

- Casari, Ilaria, Marcello Manfredi, Pat Metharom, et Marco Falasca. « Dissecting lipid metabolism alterations in SARS-CoV-2 ». *Progress in Lipid Research* 82 (avril 2021): 101092. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2021.101092>.
- Cascella, Marco, Michael Rajnik, Abdul Aleem, Scott C. Dulebohn, et Raffaella Di Napoli. « Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) ». In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>.
- Caso, Giuseppe, Margaret A. McNurlan, Izolda Mileva, Alla Zemlyak, Dennis C. Mynarcik, et Marie C. Gelato. « Peripheral Fat Loss and Decline in Adipogenesis in Older Humans ». *Metabolism* 62, n° 3 (1 mars 2013): 337-40. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.08.007>.
- Castellan, Martina, Gianpiero Zamperin, Giulia Franzoni, Greta Foiani, Maira Zorzan, Petra Drzewnioková, Marzia Mancin, et al. « Host Response of Syrian Hamster to SARS-CoV-2 Infection including Differences with Humans and between Sexes ». *Viruses* 15, no 2 (3 février 2023): 428. <https://doi.org/10.3390/v15020428>.
- Castro Martin, Isabel Fernández de, Guillaume Fournier, Martin Sachse, Javier Pizarro-Cerda, Cristina Risco, et Nadia Naffakh. « Influenza virus genome reaches the plasma membrane via a modified endoplasmic reticulum and Rab11-dependent vesicles ». *Nature Communications* 8 (9 novembre 2017): 1396. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01557-6>.
- Cava, Antonio La, et Giuseppe Matarese. « The Weight of Leptin in Immunity ». *Nature Reviews Immunology* 4, n° 5 (mai 2004): 371-79. <https://doi.org/10.1038/nri1350>.
- Cawthorn, William P., Erica L. Scheller, Brian S. Learman, Sebastian D. Parlee, Becky R. Simon, Hiroyuki Mori, Xiaomin Ning, et al. « Bone Marrow Adipose Tissue Is an Endocrine Organ That Contributes to Increased Circulating Adiponectin during Caloric Restriction ». *Cell Metabolism* 20, n° 2 (5 août 2014): 368-75. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.06.003>.
- Cerro, Estefanía Díaz-Del, Manuel Lambea, Judith Félix, Nuria Salazar, Miguel Gueimonde, et Mónica De la Fuente. « Daily Ingestion of Akkermansia Muciniphila for One Month Promotes Healthy Aging and Increases Lifespan in Old Female Mice ». *Biogerontology* 23, n° 1 (février 2022): 35-52. <https://doi.org/10.1007/s10522-021-09943-w>.
- Chait, Alan, et Laura J. den Hartigh. « Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease ». *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 7 (25 février 2020): 22. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022>.
- Chaves, Aida J, Núria Busquets, Rosa Valle, Raquel Rivas, Júlia Vergara-Alert, Roser Dolz, Antonio Ramis, Ayub Darji, et Natàlia Majó. « Neuropathogenesis of a highly pathogenic avian influenza virus (H7N1) in experimentally infected chickens ». *Veterinary Research* 42, n° 1 (2011): 106. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-42-106>.
- Chen, Grace Y., et Gabriel Nuñez. « Sterile inflammation: sensing and reacting to damage ». *Nature reviews. Immunology* 10, n° 12 (décembre 2010): 826-37. <https://doi.org/10.1038/nri2873>.

Bibliographie

- Chen, M., R. N. Bergman, G. Pacini, Et D. Porte Jr. « Pathogenesis of Age-Related Glucose Intolerance in Man: Insulin Resistance and Decreased β -Cell Function* ». *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 60, n° 1 (1 janvier 1985): 13-20. <https://doi.org/10.1210/jcem-60-1-13>.
- Chen, Xiaoyong, Shasha Liu, Mohsan Ullah Goraya, Mohamed Maarouf, Shile Huang, et Ji-Long Chen. « Host Immune Response to Influenza A Virus Infection ». *Frontiers in Immunology* 9 (2018). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00320>.
- Chen, Yiyin, Sabra L. Klein, Brian T. Garibaldi, Huifen Li, Cunjin Wu, Nicole M. Osevala, Taisheng Li, Joseph B. Margolick, Graham Pawelec, et Sean X. Leng. « Aging in COVID-19: Vulnerability, Immunity and Intervention ». *Ageing Research Reviews* 65 (1 janvier 2021): 101205. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101205>.
- Cheng, Long, Jingkang Wang, Hongyu Dai, Yuhui Duan, Yongcheng An, Lu Shi, Yinglan Lv, et al. « Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus ». *Adipocyte* 10, n° 1 (s. d.): 48-65. <https://doi.org/10.1080/21623945.2020.1870060>.
- Chinn, Ivan K., Clare C. Blackburn, Nancy R. Manley, et Gregory D. Sempowski. « Changes in Primary Lymphoid Organs With Aging ». *Seminars in immunology* 24, n° 5 (octobre 2012): 309-20. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2012.04.005>.
- Cho, Rebecca H., Hans B. Sieburg, et Christa E. Muller-Sieburg. « A new mechanism for the aging of hematopoietic stem cells: aging changes the clonal composition of the stem cell compartment but not individual stem cells ». *Blood* 111, n° 12 (15 juin 2008): 5553-61. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-123547>.
- Choi, Su-Mi, Hu Xie, Angela P. Campbell, Jane Kuypers, Wendy Leisenring, Alexandre A. Boudreault, Janet A. Englund, Lawrence Corey, et Michael Boeckh. « Influenza Viral RNA Detection in Blood as a Marker to Predict Disease Severity in Hematopoietic Cell Transplant Recipients ». *The Journal of Infectious Diseases* 206, n° 12 (15 décembre 2012): 1872-77. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis610>.
- Choudhury, Abhigyan, et Suprabhat Mukherjee. « In silico studies on the comparative characterization of the interactions of SARS-CoV-2 spike glycoprotein with ACE-2 receptor homologs and human TLRs ». *Journal of Medical Virology* 92, n° 10 (octobre 2020): 2105-13. <https://doi.org/10.1002/jmv.25987>.
- Cifuentes-Muñoz, Nicolás, Rebecca Ellis Dutch, et Roberto Cattaneo. « Direct cell-to-cell transmission of respiratory viruses: The fast lanes ». *PLoS Pathogens* 14, n° 6 (28 juin 2018): e1007015. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007015>.
- Cinti, Saverio. « Pink Adipocytes ». *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 29, n° 9 (septembre 2018): 651-66. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.05.007>

Bibliographie

- Cinti, Saverio, Grant Mitchell, Giorgio Barbatelli, Incoronata Murano, Enzo Ceresi, Emanuela Faloi, Shupe Wang, Melanie Fortier, Andrew S. Greenberg, et Martin S. Obin. « Adipocyte Death Defines Macrophage Localization and Function in Adipose Tissue of Obese Mice and Humans ». *Journal of Lipid Research* 46, n° 11 (1 novembre 2005): 2347-55. <https://doi.org/10.1194/jlr.M500294-JLR200>.
- Cipolletta, Daniela, Markus Feuerer, Amy Li, Nozomu Kamei, Jongsoo Lee, Steven E. Shoelson, Christophe Benoist, et Diane Mathis. « PPAR γ is a major driver of the accumulation and phenotype of adipose-tissue Treg cells ». *Nature* 486, n° 7404 (28 juin 2012): 549-53. <https://doi.org/10.1038/nature11132>.
- Claesson, Marcus J., Siobhán Cusack, Orla O'Sullivan, Rachel Greene-Diniz, Heleen de Weerd, Edel Flannery, Julian R. Marchesi, et al. « Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108, n° Suppl 1 (15 mars 2011): 4586-91. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000097107>.
- Clements, Virginia K., Tiha Long, Ramses Long, Chas Figley, Daniel M.C. Smith, et Suzanne Ostrand-Rosenberg. « High fat diet and leptin promote tumor progression by inducing myeloid-derived suppressor cells ». *Journal of leukocyte biology* 103, n° 3 (mars 2018): 395-407. <https://doi.org/10.1002/JLB.4HI0517-210R>.
- Codo, Ana Campos, Gustavo Gastão Davanzo, Lauar de Brito Monteiro, Gabriela Fabiano de Souza, Stéfanie Primon Muraro, João Victor Virgilio-da-Silva, Juliana Silveira Prodonoff, et al. « Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 α /Glycolysis-Dependent Axis ». *Cell Metabolism* 32, n° 3 (1 septembre 2020): 437-446.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.07.007>.
- Coelho, Marisa, Teresa Oliveira, et Ruben Fernandes. « Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ ». *Archives of Medical Science : AMS* 9, n° 2 (20 avril 2013): 191-200. <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.33181>.
- Colleluori, Georgia, Laura Graciotti, Mauro Pesaresi, Angelica Di Vincenzo, Jessica Perugini, Eleonora Di Mercurio, Sara Caucci, et al. « Visceral Fat Inflammation and Fat Embolism Are Associated with Lung's Lipidic Hyaline Membranes in Subjects with COVID-19 ». *International Journal of Obesity* 46, n° 5 (mai 2022): 1009-17. <https://doi.org/10.1038/s41366-022-01071-w>.
- Colleluori, Georgia, Jessica Perugini, Giorgio Barbatelli, et Saverio Cinti. « Mammary Gland Adipocytes in Lactation Cycle, Obesity and Breast Cancer ». *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 22, n° 2 (1 juin 2021): 241-55. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09633-5>.
- Collier, Dami A., Isabella A. T. M. Ferreira, Prasanti Kotagiri, Rawlings P. Datir, Eleanor Y. Lim, Emma Touizer, Bo Meng, et al. « Age-Related Immune Response Heterogeneity to SARS-CoV-2 Vaccine BNT162b2 ». *Nature* 596, n° 7872 (août 2021): 417-22. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03739-1>.
- Combs, Terry P., Nagajyothi, Shankar Mukherjee, Cecilia J. G. de Almeida, Linda A. Jelicks, William Schubert, Ying Lin, et al. « The Adipocyte as an Important Target Cell for Trypanosoma Cruzi Infection* ». *Journal of Biological Chemistry* 280, n° 25 (24 juin 2005): 24085-94. <https://doi.org/10.1074/jbc.M412802200>.

Bibliographie

- Contreras, Nico A., Katarzyna M. Sitnik, Ilija Jeftic, Christopher Patrick Coplen, Luka Čičin-Šain, et Janko Nikolich-Žugich. « Life-Long Control of Cytomegalovirus (CMV) by T Resident Memory Cells in the Adipose Tissue Results in Inflammation and Hyperglycemia ». *PLOS Pathogens* 15, n° 6 (20 juin 2019): e1007890. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007890>.
- Coppé, Jean-Philippe, Pierre-Yves Desprez, Ana Krtolica, et Judith Campisi. « The Senescence-Associated Secretory Phenotype: The Dark Side of Tumor Suppression ». *Annual review of pathology* 5 (2010): 99-118. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-121808-102144>.
- Cornes, J. S. « Number, Size, and Distribution of Peyer's Patches in the Human Small Intestine: Part I The Development of Peyer's Patches ». *Gut* 6, n° 3 (1 juin 1965): 225-29. <https://doi.org/10.1136/gut.6.3.225>.
- Couturier, Jacob, Neeti Agarwal, Pramod N. Nehete, Wallace B. Baze, Michael A. Barry, K. Jagannadha Sastry, Ashok Balasubramanyam, et Dorothy E. Lewis. « Infectious SIV resides in adipose tissue and induces metabolic defects in chronically infected rhesus macaques ». *Retrovirology* 13, n° 1 (27 avril 2016): 30. <https://doi.org/10.1186/s12977-016-0260-2>.
- Couturier, Jacob, et Dorothy E. Lewis. « HIV Persistence in Adipose Tissue Reservoirs ». *Current HIV/AIDS reports* 15, n° 1 (février 2018): 60-71. <https://doi.org/10.1007/s11904-018-0378-z>.
- Couturier, Jacob, James W. Suliburk, Jeremy M. Brown, David J. Luke, Neeti Agarwal, Xiaoying Yu, Chi Nguyen, et al. « Human adipose tissue as a reservoir for memory CD4 T cells and HIV ». *AIDS (London, England)* 29, n° 6 (27 mars 2015): 667-74. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000599>.
- Cros, Jerome F., et Peter Palese. « Trafficking of Viral Genomic RNA into and out of the Nucleus: Influenza, Thogoto and Bornavirus ». *Virus Research* 95, n° 1-2 (septembre 2003): 3-12. [https://doi.org/10.1016/S0168-1702\(03\)00159-X](https://doi.org/10.1016/S0168-1702(03)00159-X).
- Crotty, Shane. « A brief history of T cell help to B cells ». *Nature reviews. Immunology* 15, n° 3 (mars 2015): 185-89. <https://doi.org/10.1038/nri3803>.
- Crovesy, L., M. Ostrowski, D. M. T. P. Ferreira, E. L. Rosado, et M. Soares-Mota. « Effect of Lactobacillus on Body Weight and Body Fat in Overweight Subjects: A Systematic Review of Randomized Controlled Clinical Trials ». *International Journal of Obesity* 41, no 11 (novembre 2017): 1607-14. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.161>.
- Cruz, Jazmina L. G., José V. Pérez-Girón, Anja Lüdtke, Sergio Gómez-Medina, Paula Ruibal, Juliana Idoyaga, et César Muñoz-Fontela. « Monocyte-derived dendritic cells enhance protection against secondary influenza challenge by controlling the switch in CD8+ T-cell immunodominance ». *European Journal of Immunology* 47, n° 2 (2017): 345-52. <https://doi.org/10.1002/eji.201646523>.
- Cui, Yu, et Qi Wan. « NKT Cells in Neurological Diseases ». *Frontiers in Cellular Neuroscience* 13 (29 mai 2019): 245. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00245>.

Bibliographie

- Dace, Dru S., et Rajendra S. Apte. « Effect of Senescence on Macrophage Polarization and Angiogenesis ». *Rejuvenation Research* 11, n° 1 (février 2008): 177-85. <https://doi.org/10.1089/rej.2007.0614>.
- Dailey, Francis E, Erica P Turse, Ebubekir Daglilar, et Veysel Tahan. « The dirty aspects of fecal microbiota transplantation: a review of its adverse effects and complications ». *Current Opinion in Pharmacology, • Gastrointestinal• Fibrosis*, 49 (1 décembre 2019): 29-33. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.04.008>.
- Damouche, Abderaouf, Thierry Lazure, Véronique Avettand-Fènoël, Nicolas Huot, Nathalie Dejucq-Rainsford, Anne-Pascale Satie, Adeline Mélard, et al. « Adipose Tissue Is a Neglected Viral Reservoir and an Inflammatory Site during Chronic HIV and SIV Infection ». *PLOS Pathogens* 11, n° 9 (24 septembre 2015): e1005153. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005153>.
- Dauber, Bianca, Luis Martínez-Sobrido, Jana Schneider, Rong Hai, Zoe Waibler, Ulrich Kalinke, Adolfo García-Sastre, et Thorsten Wolff. « Influenza B Virus Ribonucleoprotein Is a Potent Activator of the Antiviral Kinase PKR ». *PLoS Pathogens* 5, n° 6 (12 juin 2009): e1000473. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000473>.
- Dazzi, Francesco, Rajesh Ramasamy, Sarah Glennie, Simon Jones, et Irene Roberts. « The role of mesenchymal stem cells in haemopoiesis ». *Blood reviews* 20 (1 juin 2006): 161-71. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2005.11.002>.
- De Matteis, Rita, Marcia Cristina Zingaretti, Incoronata Murano, Alessandra Vitali, Andrea Frontini, Ioanis Giannulis, Giorgio Barbatelli, et al. « In Vivo Physiological Transdifferentiation of Adult Adipose Cells ». *Stem Cells* 27, n° 11 (1 novembre 2009): 2761-68. <https://doi.org/10.1002/stem.197>.
- Delorey, Toni M., Carly G. K. Ziegler, Graham Heimberg, Rachelly Normand, Yiming Yang, Åsa Segerstolpe, Domenic Abbondanza, et al. « COVID-19 Tissue Atlases Reveal SARS-CoV-2 Pathology and Cellular Targets ». *Nature* 595, n° 7865 (juillet 2021): 107-13. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03570-8>.
- Delval, Lou, Aline Hantute-Ghesquier, Valentin Sencio, Jean Michel Flaman, Cyril Robil, Fabiola Silva Angulo, Larissa Lipskaia, et al. « Removal of senescent cells reduces the viral load and attenuates pulmonary and systemic inflammation in SARS-CoV-2-infected, aged hamsters ». *Nature Aging* 3, n° 7 (2023): 829-45. <https://doi.org/10.1038/s43587-023-00442-w>.
- Deng, Tuo, Christopher J. Lyon, Laurie J. Minze, Jianxin Lin, Jia Zou, Joey Z. Liu, Yuelan Ren, et al. « Class II Major Histocompatibility Complex Plays an Essential Role in Obesity-Induced Adipose Inflammation ». *Cell Metabolism* 17, n° 3 (mars 2013): 411-22. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.02.009>.
- Denney, L., W. Branchett, L. G. Gregory, R. A. Oliver, et C. M. Lloyd. « Epithelial-Derived TGF-B1 Acts as a pro-Viral Factor in the Lung during Influenza A Infection ». *Mucosal Immunology* 11, n° 2 (mars 2018b): 523-35. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.77>.
- Denney, Laura, et Ling-Pei Ho. « The role of respiratory epithelium in host defence against influenza virus infection ». *Biomedical Journal* 41, n° 4 (août 2018a): 218-33. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.08.004>.

Bibliographie

- Depommier, Clara, Amandine Everard, Céline Druart, Hubert Plovier, Matthias Van Hul, Sara Vieira-Silva, Gwen Falony, et al. « Supplementation with Akkermansia Muciniphila in Overweight and Obese Human Volunteers: A Proof-of-Concept Exploratory Study ». *Nature Medicine* 25, no 7 (juillet 2019): 1096-1103. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0495-2>.
- Deriu, Elisa, Gayle M. Boxx, Xuesong He, Calvin Pan, Sammy David Benavidez, Lujia Cen, Nora Rozengurt, Wenyan Shi, et Genhong Cheng. « Influenza Virus Affects Intestinal Microbiota and Secondary Salmonella Infection in the Gut through Type I Interferons ». *PLOS Pathogens* 12, n° 5 (5 mai 2016): e1005572. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005572>.
- Dhurandhar, N. V., B. A. Israel, J. M. Kolesar, G. F. Mayhew, M. E. Cook, et R. L. Atkinson. « Increased Adiposity in Animals Due to a Human Virus ». *International Journal of Obesity* 24, n° 8 (août 2000): 989-96. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801319>.
- Dhurandhar, Nikhil V., Leah D. Whigham, David H. Abbott, Nancy J. Schultz-Darken, Barbara A. Israel, Steven M. Bradley, Joseph W. Kemnitz, David B. Allison, et Richard L. Atkinson. « Human Adenovirus Ad-36 Promotes Weight Gain in Male Rhesus and Marmoset Monkeys ». *The Journal of Nutrition* 132, n° 10 (1 octobre 2002): 3155-60. <https://doi.org/10.1093/jn/131.10.3155>.
- Dhurandhar, Nikhil, Barbara Israel, Jill Kolesar, George Mayhew, Mark Cook, et R.L. Atkinson. « Transmissibility of adenovirus-induced adiposity in a chicken model ». *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 25 (1 août 2001): 990-96. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801668>.
- Di Micco, Raffaella, Valery Krizhanovsky, Darren Baker, et Fabrizio d'Adda di Fagagna. « Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities ». *Nature reviews. Molecular cell biology* 22, n° 2 (février 2021): 75-95. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00314-w>.
- Di Pietro, Andrea, Anna Kajaste-Rudnitski, Alexandra Oteiza, Lucia Nicora, Greg J. Towers, Nadir Mechti, et Elisa Vicenzi. « TRIM22 Inhibits Influenza A Virus Infection by Targeting the Viral Nucleoprotein for Degradation ». *Journal of Virology* 87, n° 8 (avril 2013): 4523-33. <https://doi.org/10.1128/JVI.02548-12>.
- Diamond, Michael S., et Thirumala-Devi Kanneganti. « Innate Immunity: The First Line of Defense against SARS-CoV-2 ». *Nature Immunology* 23, n° 2 (février 2022): 165-76. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01091-0>.
- Dias, Suelen Silva Gomes, Vinicius Cardoso Soares, André C. Ferreira, Carolina Q. Sacramento, Natalia Fintelman-Rodrigues, Jairo R. Temerozo, Lívia Teixeira, et al. « Lipid Droplets Fuel SARS-CoV-2 Replication and Production of Inflammatory Mediators ». *PLOS Pathogens* 16, n° 12 (16 décembre 2020): e1009127. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009127>.
- Divoux, Adeline, Sandrine Moutel, Christine Poitou, Danièle Lacasa, Nicolas Veyrie, Abdelhalim Aissat, Michel Arock, Michèle Guerre-Millo, et Karine Clément. « Mast Cells in Human Adipose Tissue: Link with Morbid Obesity, Inflammatory Status, and Diabetes ». *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97, n° 9 (1 septembre 2012): E1677-85. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1532>.

Bibliographie

- Docherty, Annemarie B., Ewen M. Harrison, Christopher A. Green, Hayley E. Hardwick, Riinu Pius, Lisa Norman, Karl A. Holden, et al. « Features of 20 133 UK Patients in Hospital with Covid-19 Using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective Observational Cohort Study ». *BMJ* 369 (22 mai 2020): m1985. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>.
- Dominici, M, K Le Blanc, I Mueller, I Slaper-Cortenbach, Fc Marini, Ds Krause, Rj Deans, A Keating, Dj Prockop, et Em Horwitz. « Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement ». *Cytotherapy* 8, n° 4 (1 janvier 2006): 315-17. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>.
- Donaldson, David S., Barbara B. Shih, et Neil A. Mabbott. « Aging-Related Impairments to M Cells in Peyer's Patches Coincide With Disturbances to Paneth Cells ». *Frontiers in Immunology* 12 (6 décembre 2021): 761949. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.761949>.
- Doremalen, Neeltje van, Trenton Bushmaker, Dylan H. Morris, Myndi G. Holbrook, Amandine Gamble, Brandi N. Williamson, Azaibi Tamin, et al. « Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1 ». *The New England Journal of Medicine*, 17 mars 2020, NEJMc2004973. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>.
- Dou, Dan, Rebecca Revol, Henrik Östbye, Hao Wang, et Robert Daniels. « Influenza A Virus Cell Entry, Replication, Virion Assembly and Movement ». *Frontiers in Immunology* 9 (20 juillet 2018): 1581. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01581>.
- Duerre, Dylan J., et Andrea Galmozzi. « Deconstructing Adipose Tissue Heterogeneity One Cell at a Time ». *Frontiers in Endocrinology* 13 (2022). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.847291>.
- Dulloo, A. G. « The Search for Compounds That Stimulate Thermogenesis in Obesity Management: From Pharmaceuticals to Functional Food Ingredients ». *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 12, n° 10 (octobre 2011): 866-83. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00909.x>.
- Dupin, Nicolas, Marc Buffet, Anne-Geneviève Marcelin, Claire Lamotte, Isabelle Gorin, Zaina Ait-Arkoub, Jean-Marc Tréluyer, Patrick Bui, Vincent Calvez, et Gilles Peytavin. « HIV and Antiretroviral Drug Distribution in Plasma and Fat Tissue of HIV-Infected Patients with Lipodystrophy ». *AIDS* 16, n° 18 (6 décembre 2002): 2419.
- Dupont, Axelle, Camille Couffignal, Camila Arias, Kankoe Salah, Mathilde Phillips-Houlbraq, Mathilde Le Brun, et Camille Taillé. « Outcomes and risk factors with COVID-19 or influenza in hospitalized asthma patients ». *Respiratory Research* 23, no 1 (13 décembre 2022): 342. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02265-6>.
- Dusserre, Eric, Philippe Moulin, et Hubert Vidal. « Differences in mRNA Expression of the Proteins Secreted by the Adipocytes in Human Subcutaneous and Visceral Adipose Tissues ». *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1500, n° 1 (3 janvier 2000): 88-96. [https://doi.org/10.1016/S0925-4439\(99\)00091-5](https://doi.org/10.1016/S0925-4439(99)00091-5).

Bibliographie

- Dykstra, Brad, Sandra Olthof, Jaring Schreuder, Martha Ritsema, et Gerald de Haan. « Clonal analysis reveals multiple functional defects of aged murine hematopoietic stem cells ». *Journal of Experimental Medicine* 208, n° 13 (21 novembre 2011): 2691-2703. <https://doi.org/10.1084/jem.20111490>.
- Ehre, Camille, Erin N. Worthington, Rachael M. Liesman, Barbara R. Grubb, Diane Barbier, Wanda K. O'Neal, Jean-Michel Sallenave, Raymond J. Pickles, et Richard C. Boucher. « Overexpressing mouse model demonstrates the protective role of Muc5ac in the lungs ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109, n° 41 (9 octobre 2012): 16528-33. <https://doi.org/10.1073/pnas.1206552109>.
- Eichberg, Johanna, Elena Maiworm, Markus Oberpaul, Volker Czudai-Matwich, Tim Lüddecke, Andreas Vilcinskas, et Kornelia Hardes. « Antiviral Potential of Natural Resources against Influenza Virus Infections ». *Viruses* 14, n° 11 (novembre 2022): 2452. <https://doi.org/10.3390/v14112452>.
- Elgazar-Carmon, Vered, Assaf Rudich, Nurit Hadad, et Rachel Levy. « Neutrophils transiently infiltrate intra-abdominal fat early in the course of high-fat feeding ». *Journal of Lipid Research* 49, n° 9 (1 septembre 2008): 1894-1903. <https://doi.org/10.1194/jlr.M800132-JLR200>.
- Enioutina, Elena Y., Diana Bareyan, et Raymond A. Daynes. « A Role for Immature Myeloid Cells in Immune Senescence ». *The Journal of Immunology* 186, n° 2 (15 janvier 2011): 697-707. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002987>.
- Esakandari, Hanie, Mohsen Nabi-Afjadi, Javad Fakkari-Afjadi, Navid Farahmandian, Seyed-Mohsen Miresmaeili, et Elham Bahreini. « A comprehensive review of COVID-19 characteristics ». *Biological Procedures Online* 22 (4 août 2020): 19. <https://doi.org/10.1186/s12575-020-00128-2>.
- Esfahani, Maryam, Ahmad Movahedian, Mostafa Baranchi, et Mohammad Taghi Goodarzi. « Adiponectin: an adipokine with protective features against metabolic syndrome ». *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 18, n° 5 (mai 2015): 430-42.
- Esparza, B., H. Sanchez, M. Ruiz, M. Barranquero, E. Sabino, et F. Merino. « Neutrophil Function in Elderly Persons Assessed by Flow Cytometry ». *Immunological Investigations* 25, n° 3 (1 janvier 1996): 185-90. <https://doi.org/10.3109/08820139609059301>.
- Estebansari, Fatemeh, Maryam Dastoorpoor, Zahra Rahimi Khalifehkandi, Azadeh Nouri, Davoud Mostafaei, Meimanat Hosseini, Roghayeh Esmaeili, et Hamidreza Aghababaeian. « The Concept of Successful Aging: A Review Article ». *Current Aging Science* 13, n° 1 (mai 2020): 4-10. <https://doi.org/10.2174/1874609812666191023130117>.
- Evangelou, Konstantinos, Dimitris Veroutis, Koralia Paschalaki, Periklis G. Foukas, Nefeli Lagopati, Marios Dimitriou, Angelos Papaspyropoulos, et al. « Pulmonary infection by SARS-CoV-2 induces senescence accompanied by an inflammatory phenotype in severe COVID-19: possible implications for viral mutagenesis ». *The European Respiratory Journal* 60, n° 2 (18 août 2022): 2102951. <https://doi.org/10.1183/13993003.02951-2021>.

Bibliographie

- Evans, David T., Ruth Serra-Moreno, Rajendra K. Singh, et John C. Guatelli. « BST-2/Tetherin: A New Component of the Innate Immune Response to Enveloped Viruses ». *Trends in Microbiology* 18, n° 9 (1 septembre 2010): 388-96. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2010.06.010>.
- Fang, Wenqian, Zhiyong Deng, Feriel Benadjaoud, Dafeng Yang, Chongzhe Yang, et Guo-Ping Shi. « Regulatory T cells promote adipocyte beiging in subcutaneous adipose tissue ». *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 34 (8 juin 2020). <https://doi.org/10.1096/fj.201902518R>.
- Fares, Mario A. « The Origins of Mutational Robustness ». *Trends in Genetics: TIG* 31, n° 7 (juillet 2015): 373-81. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2015.04.008>.
- Fasshauer, Mathias, et Matthias Blüher. « Adipokines in Health and Disease ». *Trends in Pharmacological Sciences* 36, n° 7 (1 juillet 2015): 461-70. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.04.014>.
- Faunce, Douglas E., Jessica L. Palmer, Kelly K. Paskowicz, Pamela L. Witte, et Elizabeth J. Kovacs. « CD1d-Restricted NKT Cells Contribute to the Age-Associated Decline of T Cell Immunity¹ ». *The Journal of Immunology* 175, n° 5 (1 septembre 2005): 3102-9. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.5.3102>.
- Favaretto, Francesca, Silvia Bettini, Luca Busetto, Gabriella Milan, et Roberto Vettor. « Adipogenic Progenitors in Different Organs: Pathophysiological Implications ». *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 23, n° 1 (1 février 2022): 71-85. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09686-6>.
- Feldmann, Helena M., Valeria Golozoubova, Barbara Cannon, et Jan Nedergaard. « UCP1 Ablation Induces Obesity and Abolishes Diet-Induced Thermogenesis in Mice Exempt from Thermal Stress by Living at Thermoneutrality ». *Cell Metabolism* 9, n° 2 (4 février 2009): 203-9. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.12.014>.
- Feng, Zeqing, Bo Diao, Rongshuai Wang, Gang Wang, Chenhui Wang, Yingjun Tan, Liang Liu, et al. « The Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Directly Decimates Human Spleens and Lymph Nodes ». medRxiv, 31 mars 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.27.20045427>.
- Ferrante, Anthony W. « The Immune Cells in Adipose Tissue ». *Diabetes, obesity & metabolism* 15, n° 03 (septembre 2013): 34-38. <https://doi.org/10.1111/dom.12154>.
- Feurerer, Markus, Laura Herrero, Daniela Cipolletta, Afia Naaz, Jamie Wong, Ali Nayer, Jongsoon Lee, et al. « Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters ». *Nature medicine* 15 (1 septembre 2009): 930-39. <https://doi.org/10.1038/nm.2002>.
- Filgueiras-Rama, David, Jasmina Vasilijevic, Jose Jalife, Sami F Noujaim, Jose M Alfonso, Jose A Nicolas-Avila, Celia Gutierrez, et al. « Human influenza A virus causes myocardial and cardiac-specific conduction system infections associated with early inflammation and premature death ». *Cardiovascular Research* 117, n° 3 (20 mai 2020): 876-89. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa117>.

Bibliographie

- Finlin, Brian S., Hasiyet Memetimin, Amy L. Confides, Ildiko Kasza, Beibei Zhu, Hemendra J. Vekaria, Brianna Harfmann, et al. « Human Adipose Beiging in Response to Cold and Mirabegron ». *JCI Insight* 3, n° 15 (4 janvier 2021). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.121510>.
- Fishbane, Steven, Jamie S. Hirsch, et Vinay Nair. « Special Considerations for Paxlovid Treatment Among Transplant Recipients With SARS-CoV-2 Infection ». *American Journal of Kidney Diseases* 79, n° 4 (avril 2022): 480-82. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.01.001>.
- Fislová, T, M Gocník, T Sládková, Vladimira Durmanova, Július Rajčáni, Eva Vareckova, V Mucha, et Frantisek Kostolansky. « Multiorgan distribution of human influenza A virus strains observed in a mouse model ». *Archives of virology* 154 (1 mars 2009): 409-19. <https://doi.org/10.1007/s00705-009-0318-8>.
- Flaherty, Stephen E, Ambar Grijalva, Xiaoyuan Xu, Eleanore Ables, Alireza Nomani, et Anthony Ferrante. « A lipase-independent pathway of lipid release and immune modulation by adipocytes ». *Science (New York, N.Y.)* 363, no 6430 (1 mars 2019): 989-93. <https://doi.org/10.1126/science.aaw2586>.
- Flerlage, Tim, David F. Boyd, Victoria Meliopoulos, Paul G. Thomas, et Stacey Schultz-Cherry. « Influenza Virus and SARS-CoV-2: Pathogenesis and Host Responses in the Respiratory Tract ». *Nature Reviews Microbiology* 19, n° 7 (juillet 2021): 425-41. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00542-7>.
- Franceschi, Claudio, Massimiliano Bonafè, Silvana Valensin, Fabiola Olivieri, Maria De Luca, Enzo Ottaviani, et Giovanna De Benedictis. « Inflamm-Aging: An Evolutionary Perspective on Immunosenescence ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 908, n° 1 (25 janvier 2006): 244-54. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x>.
- Franke-Fayard, Blandine, Jannik Fonager, Anneke Braks, Shahid M. Khan, et Chris J. Janse. « Sequestration and Tissue Accumulation of Human Malaria Parasites: Can We Learn Anything from Rodent Models of Malaria? » *PLoS Pathogens* 6, n° 9 (30 septembre 2010): e1001032. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001032>.
- Franke-Fayard, Blandine, Chris J. Janse, Margarida Cunha-Rodrigues, Jai Ramesar, Philippe Büscher, Ivo Que, Clemens Löwik, et al. « Murine malaria parasite sequestration: CD36 is the major receptor, but cerebral pathology is unlinked to sequestration ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102, n° 32 (9 août 2005): 11468-73. <https://doi.org/10.1073/pnas.0503386102>.
- Frasca, Daniela, et Bonnie B. Blomberg. « Inflammaging decreases adaptive and innate immune responses in mice and humans ». *Biogerontology* 17, n° 1 (février 2016): 7-19. <https://doi.org/10.1007/s10522-015-9578-8>.
- Frasca, Daniela, Alain Diaz, Maria Romero, Denisse Garcia, Diya Jayram, Seth Thaller, Maria del Carmen Piqueras, Sanjoy Bhattacharya, et Bonnie B. Blomberg. « Identification and Characterization of Adipose Tissue-Derived Human Antibodies With “Anti-self” Specificity ». *Frontiers in Immunology* 11 (2020). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.00392>.

Bibliographie

- Frasca, Daniela, Alain Diaz, Maria Romero, Seth Thaller, et Bonnie B. Blomberg. « Secretion of Autoimmune Antibodies in the Human Subcutaneous Adipose Tissue ». *PLOS ONE* 13, n° 5 (16 mai 2018): e0197472. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197472>.
- Freedland, Eric S. « Role of a critical visceral adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome: implications for controlling dietary carbohydrates: a review ». *Nutrition & Metabolism* 1, n° 1 (5 novembre 2004): 12. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-1-12>.
- Frontini, Andrea, et Saverio Cinti. « Distribution and Development of Brown Adipocytes in the Murine and Human Adipose Organ ». *Cell Metabolism* 11, n° 4 (7 avril 2010): 253-56. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.03.004>.
- Fu, Bishi, Lingyan Wang, Hao Ding, Jens C. Schwamborn, Shitao Li, et Martin E. Dorf. « TRIM32 Senses and Restricts Influenza A Virus by Ubiquitination of PB1 Polymerase ». *PLoS Pathogens* 11, n° 6 (9 juin 2015): e1004960. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004960>.
- Fuchs, Anja. « ILC1s in Tissue Inflammation and Infection ». *Frontiers in Immunology* 7 (22 mars 2016): 104. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00104>.
- Fujii, Yutaka, Hideo Goto, Tokiko Watanabe, Tetsuya Yoshida, et Yoshihiro Kawaoka. « Selective incorporation of influenza virus RNA segments into virions ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100, n° 4 (18 février 2003): 2002-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.0437772100>.
- Fulop, Tamas, Gilles Dupuis, Baëhl Sarra, Le Page Aurélie, Karine Bourgade, Eric Frost, Jacek Witkowski, Graham Pawelec, Anis Larbi, et Stephen Cunnane. « From inflamm-aging to immune-paralysis: a slippery slope during aging for immune-adaptation ». *Biogerontology* 17 (1 février 2016). <https://doi.org/10.1007/s10522-015-9615-7>.
- Fulop, Tamas, Anis Larbi, Nadine Douziech, Carl Fortin, Kal-Philippe Guérard, Olivier Lesur, Abdelouahed Khalil, et Gilles Dupuis. « Signal Transduction and Functional Changes in Neutrophils with Aging ». *Aging Cell* 3, n° 4 (2004): 217-26. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9728.2004.00110.x>.
- Fulop, Tamas, Anis Larbi, Gilles Dupuis, Aurélie Le Page, Eric H. Frost, Alan A. Cohen, Jacek M. Witkowski, et Claudio Franceschi. « Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? » *Frontiers in Immunology* 8 (10 janvier 2018): 1960. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01960>.
- Furukawa, Nathan W., John T. Brooks, et Jeremy Sobel. « Evidence Supporting Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 While Presymptomatic or Asymptomatic ». *Emerging Infectious Diseases* 26, n° 7 (juillet 2020): e201595. <https://doi.org/10.3201/eid2607.201595>.
- Gabriely, Ilan, Xiao Hui Ma, Xiao Man Yang, Luciano Rossetti, et Nir Barzilai. « Leptin Resistance During Aging Is Independent of Fat Mass ». *Diabetes* 51, n° 4 (1 avril 2002): 1016-21. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.4.1016>.

Bibliographie

- Gabrilovich, Dmitry I., et Srinivas Nagaraj. « Myeloid-Derived Suppressor Cells as Regulators of the Immune System ». *Nature Reviews Immunology* 9, n° 3 (mars 2009): 162-74. <https://doi.org/10.1038/nri2506>.
- Gack, Michaela U., Young C. Shin, Chul-Hyun Joo, Tomohiko Urano, Chengyu Liang, Lijun Sun, Osamu Takeuchi, et al. « TRIM25 RING-Finger E3 Ubiquitin Ligase Is Essential for RIG-I-Mediated Antiviral Activity ». *Nature* 446, n° 7138 (avril 2007): 916-20. <https://doi.org/10.1038/nature05732>.
- Gainsford, Timothy, Tracy A. Willson, Donald Metcalf, Emanuela Handman, Clare McFarlane, Ashley Ng, Nicos A. Nicola, Warren S. Alexander, et Douglas J. Hilton. « Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, n° 25 (10 décembre 1996): 14564-68.
- Galli, Stephen J., Janet Kalesnikoff, Michele A. Grimbaldston, Adrian M. Piliponsky, Cara M.M. Williams, et Mindy Tsai. « Mast cells as “tunable” effector and immunoregulatory cells: Recent Advances ». *Annual Review of Immunology* 23, n° 1 (2005): 749-86. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.21.120601.141025>.
- Gao, Feng, Kenneth I. Zheng, Xiao-Bo Wang, Qing-Feng Sun, Ke-Hua Pan, Ting-Yao Wang, Yong-Ping Chen, et al. « Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity ». *Diabetes Care* 43, n° 7 (14 mai 2020): e72-74. <https://doi.org/10.2337/dc20-0682>.
- Gao, Yifang, et Anthony P. Williams. « Role of Innate T Cells in Anti-Bacterial Immunity ». *Frontiers in Immunology* 6 (11 juin 2015): 302. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00302>.
- Gao, Zhiru, Yinghui Xu, Chao Sun, Xu Wang, Ye Guo, Shi Qiu, et Kewei Ma. « A Systematic Review of Asymptomatic Infections with COVID-19 ». *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 54, n° 1 (1 février 2021): 12-16. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.001>.
- Gaonkar, Pratyusha. « Safety and Potential Risks with Fecal Microbiota Transplantation ». In *Contemporary Topics in Patient Safety - Volume 1*. IntechOpen, 2021. <https://doi.org/10.5772/intechopen.95907>.
- Garcia, Gonzalo G., et Richard A. Miller. « Single-Cell Analyses Reveal Two Defects in Peptide-Specific Activation of Naive T Cells from Aged Mice¹ ». *The Journal of Immunology* 166, n° 5 (1 mars 2001): 3151-57. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.5.3151>.
- Gavrilova, Oksana, Bernice Marcus-Samuels, David Graham, Jason K. Kim, Gerald I. Shulman, Arthur L. Castle, Charles Vinson, Michael Eckhaus, et Marc L. Reitman. « Surgical Implantation of Adipose Tissue Reverses Diabetes in Lipotrophic Mice ». *The Journal of Clinical Investigation* 105, no 3 (1 février 2000): 271-78. <https://doi.org/10.1172/JCI7901>.
- Ge, Xing-Yi, Wei-Hong Yang, Ji-Hua Zhou, Bei Li, Wei Zhang, Zheng-Li Shi, et Yun-Zhi Zhang. « Detection of alpha- and betacoronaviruses in rodents from Yunnan, China ». *Virology Journal* 14, n° 1 (26 mai 2017): 98. <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0766-9>.

Bibliographie

- Gesta, Stephane, Yu-Hua Tseng, et C. Ronald Kahn. « Developmental Origin of Fat: Tracking Obesity to Its Source ». *Cell* 131, n° 2 (19 octobre 2007): 242-56. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.10.004>.
- Geurtsvankessel, Corine, et Bart Lambrecht. « Division of labor between dendritic cell subsets of the lung ». *Mucosal immunology* 1 (1 décembre 2008): 442-50. <https://doi.org/10.1038/mi.2008.39>.
- Ghebrehewet, Sam, Peter MacPherson, et Antonia Ho. « Influenza ». *BMJ* 355 (7 décembre 2016): i6258. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6258>.
- Ghigliotti, Giorgio, Chiara Barisione, Silvano Garibaldi, Patrizia Fabbi, Claudio Brunelli, Paolo Spallarossa, Paola Altieri, et al. « Adipose Tissue Immune Response: Novel Triggers and Consequences for Chronic Inflammatory Conditions ». *Inflammation* 37, n° 4 (1 août 2014): 1337-53. <https://doi.org/10.1007/s10753-014-9914-1>.
- Ghosh, Amrit Raj, Roopkatha Bhattacharya, Shamik Bhattacharya, Titli Nargis, Oindrila Rahaman, Pritam Duttagupta, Deblina Raychaudhuri, et al. « Adipose Recruitment and Activation of Plasmacytoid Dendritic Cells Fuel Metaflammation ». *Diabetes* 65, n° 11 (25 août 2016): 3440-52. <https://doi.org/10.2337/db16-0331>.
- Ghosh, Tarini Shankar, Fergus Shanahan, et Paul W. O'Toole. « The Gut Microbiome as a Modulator of Healthy Ageing ». *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 19, n° 9 (septembre 2022): 565-84. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00605-x>.
- Ghosn, Eliver Eid Bou, Patricia Sadate-Ngatchou, Yang Yang, Leonard A. Herzenberg, et Leonore A. Herzenberg. « Distinct progenitors for B-1 and B-2 cells are present in adult mouse spleen ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108, n° 7 (15 février 2011): 2879-84. <https://doi.org/10.1073/pnas.1019764108>.
- Gilbert, Jack A., Martin J. Blaser, J. Gregory Caporaso, Janet K. Jansson, Susan V. Lynch, et Rob Knight. « Current Understanding of the Human Microbiome ». *Nature Medicine* 24, n° 4 (avril 2018): 392-400. <https://doi.org/10.1038/nm.4517>.
- Gilbert, Scott F. « Aging: The Biology of Senescence ». In *Developmental Biology. 6th Edition*. Sinauer Associates, 2000. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10041/>.
- Gill, Michelle A., Kristin Long, Theresa Kwon, Luz Muniz, Asuncion Mejias, John Connolly, Lonnie Roy, Jacques Banchereau, et Octavio Ramilo. « Differential Recruitment of Dendritic Cells and Monocytes to Respiratory Mucosal Sites in Children with Influenza Virus or Respiratory Syncytial Virus Infection ». *The Journal of infectious diseases* 198, n° 11 (1 décembre 2008): 1667-76. <https://doi.org/10.1086/593018>.
- Giobbe, Giovanni Giuseppe, Francesco Bonfante, Brendan C. Jones, Onelia Gagliano, Camilla Luni, Elisa Zambaiti, Silvia Perin, et al. « SARS-CoV-2 Infection and Replication in Human Gastric Organoids ». *Nature Communications* 12, n° 1 (16 novembre 2021): 6610. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26762-2>.

Bibliographie

- Giordano, Antonio, Arianna Smorlesi, Andrea Frontini, Giorgio Barbatelli, et Saverio Cinti. « MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: White, Brown and Pink Adipocytes: The Extraordinary Plasticity of the Adipose Organ ». *European Journal of Endocrinology* 170, n° 5 (1 mai 2014): R159-71. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0945>.
- Girard, Jean-Philippe, Christine Mousson, et Reinhold Förster. « HEVs, Lymphatics and Homeostatic Immune Cell Trafficking in Lymph Nodes ». *Nature Reviews Immunology* 12, n° 11 (novembre 2012): 762-73. <https://doi.org/10.1038/nri3298>
- Goenka, Anu, Benedict D. Michael, Elizabeth Ledger, Ian J. Hart, Michael Absoud, Gabriel Chow, James Lilleker, et al. « Neurological Manifestations of Influenza Infection in Children and Adults: Results of a National British Surveillance Study ». *Clinical Infectious Diseases* 58, n° 6 (15 mars 2014): 775-84. <https://doi.org/10.1093/cid/cit922>.
- Goldberg, Emily L., Irina Shchukina, Yun-Hee Youm, Seungjin Ryu, Takeshi Tsusaka, Kyrilia C. Young, Christina D. Camell, Tamara Dlugos, Maxim N. Artyomov, et Vishwa Deep Dixit. « IL-33 Causes Thermogenic Failure in Aging by Expanding Dysfunctional Adipose ILC2 ». *Cell Metabolism* 33, n° 11 (2 novembre 2021): 2277-2287.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.08.004>.
- Gomez, Christian R., John Karavitis, Jessica L. Palmer, Douglas E. Faunce, Luis Ramirez, Vanessa Nomellini, et Elizabeth J. Kovacs. « Interleukin-6 Contributes to Age-Related Alteration of Cytokine Production by Macrophages ». *Mediators of Inflammation* 2010 (2010): 475139. <https://doi.org/10.1155/2010/475139>.
- Gomez, Christian R., Vanessa Nomellini, Douglas E. Faunce, et Elizabeth J. Kovacs. « Innate Immunity and Aging ». *Experimental Gerontology* 43, n° 8 (août 2008): 718-28. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2008.05.016>.
- Goodrich, Julia K., Jillian L. Waters, Angela C. Poole, Jessica L. Sutter, Omry Koren, Ran Blekhman, Michelle Beaumont, et al. « Human Genetics Shape the Gut Microbiome ». *Cell* 159, no 4 (6 novembre 2014): 789-99. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.053>.
- Goraya, Mohsan Ullah, Fozia Zaighum, Nelam Sajjad, Faisal Rasheed Anjum, Irfan Sakhawat, et Sajjad ur Rahman. « Web of Interferon Stimulated Antiviral Factors to Control the Influenza A Viruses Replication ». *Microbial Pathogenesis* 139 (1 février 2020): 103919. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103919>.
- Gorgoulis, Vassilis, Peter D. Adams, Andrea Alimonti, Dorothy C. Bennett, Oliver Bischof, Cleo Bishop, Judith Campisi, et al. « Cellular Senescence: Defining a Path Forward ». *Cell* 179, n° 4 (octobre 2019): 813-27. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.005>.
- Gray, Daniel H. D., Natalie Seach, Tomoo Ueno, Morag K. Milton, Adrian Liston, Andrew M. Lew, Christopher C. Goodnow, et Richard L. Boyd. « Developmental Kinetics, Turnover, and Stimulatory Capacity of Thymic Epithelial Cells ». *Blood* 108, n° 12 (1 décembre 2006): 3777-85. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-02-004531>.

Bibliographie

- Greber, Urs F., et Justin W. Flatt. « Adenovirus Entry: From Infection to Immunity ». *Annual Review of Virology* 6, n° 1 (2019): 177-97. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-092818-015550>.
- Green, William D., et Melinda A. Beck. « Obesity Impairs the Adaptive Immune Response to Influenza Virus ». *Annals of the American Thoracic Society* 14, n° Suppl 5 (novembre 2017): S406-9. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201706-447AW>.
- Grifoni, Alba, Daniela Weiskopf, Sydney I. Ramirez, Jose Mateus, Jennifer M. Dan, Carolyn Rydyznski Moderbacher, Stephen A. Rawlings, et al. « Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals ». *Cell* 181, n° 7 (25 juin 2020): 1489-1501.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>.
- Grudlewska-Buda, Katarzyna, Natalia Wiktorczyk-Kapischke, Ewa Wałęcka-Zacharska, Joanna Kwiecińska-Piróg, Katarzyna Buszko, Kamil Leis, Klaudia Juszcuk, Eugenia Gospodarek-Komkowska, et Krzysztof Skowron. « SARS-CoV-2—Morphology, Transmission and Diagnosis during Pandemic, Review with Element of Meta-Analysis ». *Journal of Clinical Medicine* 10, n° 9 (3 mai 2021): 1962. <https://doi.org/10.3390/jcm10091962>.
- Gu, Silan, Yanfei Chen, Zhengjie Wu, Yunbo Chen, Hainv Gao, Longxian Lv, Feifei Guo, et al. « Alterations of the Gut Microbiota in Patients with COVID-19 or H1N1 Influenza ». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 4 juin 2020, ciaa709. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa709>.
- Guo, Hailong, Pawan Kumar, Thomas M. Moran, Adolfo Garcia-Sastre, Yan Zhou, et Subramaniam Malarkannan. « The Functional Impairment of Natural Killer cells during Influenza Virus Infection ». *Immunology and cell biology* 87, n° 8 (2009): 579-89. <https://doi.org/10.1038/icb.2009.60>.
- Guo, Shumei S, Christine Zeller, William Cameron Chumlea, et Roger M Siervogel. « Aging, Body Composition, and Lifestyle: The Fels Longitudinal Study ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 70, n° 3 (1 septembre 1999): 405-11. <https://doi.org/10.1093/ajcn/70.3.405>.
- Guo, Wen, Tamar Pirtskhalava, Tamara Tchkonina, Weisheng Xie, Thomas Thomou, Jianrong Han, Tong Wang, et al. « Aging results in paradoxical susceptibility of fat cell progenitors to lipotoxicity ». *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 292, n° 4 (avril 2007): E1041-51. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00557.2006>.
- Gupta, Anil, Yaneicy Gonzalez-Rojas, Erick Juarez, Manuel Crespo Casal, Jaynier Moya, Diego Rodrigues Falci, Elias Sarkis, et al. « Effect of Sotrovimab on Hospitalization or Death Among High-risk Patients With Mild to Moderate COVID-19 ». *JAMA* 327, n° 13 (5 avril 2022): 1236-46. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.2832>.
- Gupta, Mohit, et Mahmoud Shorman. « Cytomegalovirus ». In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459185/>.

Bibliographie

- Haan, Gerald de, et Seka Simone Lazare. « Aging of Hematopoietic Stem Cells ». *Blood* 131, n° 5 (1 février 2018): 479-87. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-746412>.
- Haas, Karen M., Jonathan C. Poe, Douglas A. Steeber, et Thomas F. Tedder. « B-1a and B-1b Cells Exhibit Distinct Developmental Requirements and Have Unique Functional Roles in Innate and Adaptive Immunity to *S. Pneumoniae* ». *Immunity* 23, n° 1 (1 juillet 2005): 7-18. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.04.011>.
- Halaas, J. L., K. S. Gajiwala, M. Maffei, S. L. Cohen, B. T. Chait, D. Rabinowitz, R. L. Lallone, S. K. Burley, et J. M. Friedman. « Weight-Reducing Effects of the Plasma Protein Encoded by the Obese Gene ». *Science (New York, N.Y.)* 269, n° 5223 (28 juillet 1995): 543-46. <https://doi.org/10.1126/science.7624777>.
- Hams, Emily, Richard M. Locksley, Andrew N. J. McKenzie, et Padraic G. Fallon. « Cutting Edge: IL-25 Elicits Innate Lymphoid Type 2 and Type II NKT Cells That Regulate Obesity in Mice ». *The Journal of Immunology* 191, n° 11 (1 décembre 2013): 5349-53. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301176>.
- Han, Seong-Ji, Arielle Glatman Zaretsky, Vinicius Andrade-Oliveira, Nicholas Collins, Amiran Dzutsev, Jahangheer Shaik, Denise Morais da Fonseca, et al. « The white adipose tissue is a reservoir for memory T cells that promotes protective memory responses to infection ». *Immunity* 47, n° 6 (19 décembre 2017): 1154-1168.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.11.009>.
- Hanses, F., C. Spaeth, B. P. Ehrenstein, H.-J. Linde, J. Schölmerich, et B. Salzberger. « Risk Factors Associated with Long-Term Prognosis of Patients with Staphylococcus Aureus Bacteremia ». *Infection* 38, n° 6 (décembre 2010): 465-70. <https://doi.org/10.1007/s15010-010-0059-3>.
- Hanses, Frank, Andrea Kopp, Margarita Bala, Christa Buechler, Werner Falk, Bernd Salzberger, et Andreas Schäffler. « Intracellular Survival of Staphylococcus aureus in Adipocyte-Like Differentiated 3T3-L1 Cells Is Glucose Dependent and Alters Cytokine, Chemokine, and Adipokine Secretion ». *Endocrinology* 152, n° 11 (1 novembre 2011): 4148-57. <https://doi.org/10.1210/en.2011-0103>.
- Hao, Xueli, Taeg S. Kim, et Thomas J. Braciale. « Differential Response of Respiratory Dendritic Cell Subsets to Influenza Virus Infection ». *Journal of Virology* 82, n° 10 (mai 2008): 4908-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.02367-07>.
- Harms, Paul W., Lindsay A. Schmidt, Lauren B. Smith, Duane W. Newton, Maria A. Pletneva, Laura L. Walters, Scott A. Tomlins, et al. « Autopsy Findings in Eight Patients With Fatal H1N1 Influenza ». *American Journal of Clinical Pathology* 134, n° 1 (1 juillet 2010): 27-35. <https://doi.org/10.1309/AJCP35KOZSAVNQZ W>.
- Harpaz, Idan, Udayan Bhattacharya, Yehezqel Elyahu, Itai Strominger, et Alon Monsonego. « Old Mice Accumulate Activated Effector CD4 T Cells Refractory to Regulatory T Cell-Induced Immunosuppression ». *Frontiers in Immunology* 8 (2017). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00283>.

Bibliographie

- Harrington, Walter N., Christina M. Kackos, et Richard J. Webby. « The Evolution and Future of Influenza Pandemic Preparedness ». *Experimental & Molecular Medicine* 53, n° 5 (mai 2021): 737-49. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00603-0>.
- Harris, Ruth B.S. « Direct and Indirect Effects of Leptin on Adipocyte Metabolism ». *Biochimica et biophysica acta* 1842, n° 3 (mars 2014): 414-23. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.05.009>.
- Hartshorn, K L, E C Crouch, M R White, P Eggleton, A I Tauber, D Chang, et K Sastry. « Evidence for a protective role of pulmonary surfactant protein D (SP-D) against influenza A viruses. » *Journal of Clinical Investigation* 94, n° 1 (juillet 1994): 311-19.
- Hartshorn, Kevan L., Mitchell R. White, Virginia Shepherd, Ken Reid, Jens C. Jensenius, et E. C. Crouch. « Mechanisms of anti-influenza activity of surfactant proteins A and D: comparison with serum collectins ». *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 273, n° 6 (décembre 1997): L1156-66. <https://doi.org/10.1152/ajplung.1997.273.6.L1156>
- Hatta, Masato, Peter Halfmann, Krisna Wells, et Yoshihiro Kawaoka. « Human Influenza A Viral Genes Responsible for the Restriction of Its Replication in Duck Intestine ». *Virology* 295, n° 2 (10 avril 2002): 250-55. <https://doi.org/10.1006/viro.2002.1358>.
- Haynes, Laura, et Alexander C Maue. « Effects of Aging on T Cell Function ». *Current Opinion in Immunology, Host Pathogens / Immune Senescence*, 21, n° 4 (1 août 2009): 414-17. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2009.05.009>.
- Haynes, Laura, et Susan L. Swain. « Why Aging T Cells Fail: Implications for Vaccination ». *Immunity* 24, n° 6 (juin 2006): 663-66. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.06.003>.
- He, Shenghui, et Norman E. Sharpless. « Senescence in Health and Disease ». *Cell* 169, n° 6 (juin 2017): 1000-1011. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.015>.
- Hemann, Emily A., Louisa E. Sjaastad, Ryan A. Langlois, et Kevin L. Legge. « Plasmacytoid Dendritic Cells Require Direct Infection To Sustain the Pulmonary Influenza A Virus-Specific CD8 T Cell Response ». *Journal of Virology* 90, n° 6 (26 février 2016): 2830-37. <https://doi.org/10.1128/JVI.02546-15>.
- Henry, Brandon Michael, et Giuseppe Lippi. « Poor survival with extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pooled analysis of early reports ». *Journal of Critical Care* 58 (août 2020): 27-28. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.011>.
- Hernandez-Segura, Alejandra, Jamil Nehme, et Marco Demaria. « Hallmarks of Cellular Senescence ». *Trends in Cell Biology* 28, n° 6 (1 juin 2018): 436-53. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.02.001>.
- Hernandez-Vargas, Esteban A., Esther Wilk, Laetitia Canini, Franklin R. Toapanta, Sebastian C. Binder, Alexey Uvarovskii, Ted M. Ross, Carlos A. Guzmán, Alan S. Perelson, et Michael Meyer-Hermann. « Effects of Aging on Influenza Virus Infection Dynamics ». *Journal of Virology* 88, n° 8 (avril 2014): 4123-31. <https://doi.org/10.1128/JVI.03644-13>.

Bibliographie

- Herrera-Esposito, Daniel, et Gustavo de los Campos. « Age-specific rate of severe and critical SARS-CoV-2 infections estimated with multi-country seroprevalence studies ». *BMC Infectious Diseases* 22, n° 1 (29 mars 2022): 311. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07262-0>.
- Hibi, M., S. Oishi, M. Matsushita, T. Yoneshiro, T. Yamaguchi, C. Usui, K. Yasunaga, et al. « Brown Adipose Tissue Is Involved in Diet-Induced Thermogenesis and Whole-Body Fat Utilization in Healthy Humans ». *International Journal of Obesity* 40, n°11 (novembre 2016): 1655-61. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.124>.
- Hick, Ryan W., Amanda L. Gruver, Melissa S. Ventevogel, Barton F. Haynes, et Gregory D. Sempowski. « Leptin Selectively Augments Thymopoiesis in Leptin Deficiency and Lipopolysaccharide-Induced Thymic Atrophy ». *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 177, n° 1 (1 juillet 2006): 169-76.
- Hirose, R., T. Daidoji, Y. Naito, Y. Watanabe, Y. Arai, T. Oda, H. Konishi, M. Yamawaki, Y. Itoh, et T. Nakaya. « Long-Term Detection of Seasonal Influenza RNA in Faeces and Intestine ». *Clinical Microbiology and Infection* 22, n° 9 (1 septembre 2016): 813.e1-813.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.06.015>.
- Hirschbühl, Klaus, Sebastian Dintner, Martin Beer, Claudia Wylezich, Jürgen Schlegel, Claire Delbridge, Lukas Borchering, et al. « Viral Mapping in COVID-19 Deceased in the Augsburg Autopsy Series of the First Wave: A Multiorgan and Multimethodological Approach ». *PLOS ONE* 16, n° 7 (19 juillet 2021): e0254872. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254872>.
- Ho, Ling-Pei, Laura Denney, Kerstin Luhn, Denise Teoh, Colin Clelland, et Andrew J. McMichael. « Activation of Invariant NKT Cells Enhances the Innate Immune Response and Improves the Disease Course in Influenza A Virus Infection ». *European Journal of Immunology* 38, n° 7 (2008): 1913-22. <https://doi.org/10.1002/eji.200738017>.
- Hoeve, Marieke A., Anthony A. Nash, David Jackson, Richard E. Randall, et Ian Dransfield. « Influenza Virus A Infection of Human Monocyte and Macrophage Subpopulations Reveals Increased Susceptibility Associated with Cell Differentiation ». *PloS One* 7, n° 1 (2012): e29443. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029443>.
- Hoffmann, Markus, Hannah Kleine-Weber, Simon Schroeder, Nadine Krüger, Tanja Herrler, Sandra Erichsen, Tobias S. Schiergens, et al. « SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor ». *Cell* 181, n° 2 (16 avril 2020): 271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- Hogan, Alexandra B., Patrick Doohan, Sean L. Wu, Daniela Olivera Mesa, Jaspreet Toor, Oliver J. Watson, Peter Winskill, et al. « Estimating Long-Term Vaccine Effectiveness against SARS-CoV-2 Variants: A Model-Based Approach ». *Nature Communications* 14, n° 1 (19 juillet 2023): 4325. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39736-3>.
- Holzinger, Dirk, Carl Jorns, Silke Stertz, Stéphanie Boisson-Dupuis, Robert Thimme, Manfred Weidmann, Jean-Laurent Casanova, Otto Haller, et Georg Kochs. « Induction of MxA Gene Expression by Influenza A Virus Requires Type I or Type III Interferon Signaling ». *Journal of Virology* 81, n° 14 (15 juillet 2007): 7776-85. <https://doi.org/10.1128/JVI.00546-06>.

Bibliographie

- Honce, Rebekah, Erik A. Karlsson, Nicholas Wohlgemuth, Leonardo D. Estrada, Victoria A. Meliopoulos, Jiangwei Yao, et Stacey Schultz-Cherry. « Obesity-Related Microenvironment Promotes Emergence of Virulent Influenza Virus Strains ». *mBio* 11, n° 2 (3 mars 2020): e03341-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.03341-19>.
- Honce, Rebekah, et Stacey Schultz-Cherry. « Impact of Obesity on Influenza A Virus Pathogenesis, Immune Response, and Evolution ». *Frontiers in Immunology* 10 (10 mai 2019): 1071. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01071>.
- Horsfall, Frank L., et Edwin H. Lennette. « THE SYNERGISM OF HUMAN INFLUENZA AND CANINE DISTEMPER VIRUSES IN FERRETS ». *The Journal of Experimental Medicine* 72, n° 3 (31 août 1940): 247-59.
- Hosseini, Shirin, Esther Wilk, Kristin Michaelsen-Preusse, Ingo Gerhauser, Wolfgang Baumgärtner, Robert Geffers, Klaus Schughart, et Martin Korte. « Long-Term Neuroinflammation Induced by Influenza A Virus Infection and the Impact on Hippocampal Neuron Morphology and Function ». *The Journal of Neuroscience* 38, n° 12 (21 mars 2018): 3060-80. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1740-17.2018>.
- Hotamisligil, G S, P Arner, J F Caro, R L Atkinson, et B M Spiegelman. « Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. » *Journal of Clinical Investigation* 95, n° 5 (mai 1995): 2409-15.
- Houser, Katherine, et Kanta Subbarao. « Influenza Vaccines: Challenges and Solutions ». *Cell Host & Microbe* 17, n° 3 (11 mars 2015): 295-300. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.02.012>.
- Hsu, Denise C., Matthew D. Wegner, Piyanate Sunyakumthorn, Decha Silsorn, Sujitra Tayamun, Dutsadee Inthawong, Yanin Kuncharin, et al. « CD4+ Cell Infiltration into Subcutaneous Adipose Tissue Is Not Indicative of Productively Infected Cells during Acute SHIV Infection ». *Journal of Medical Primatology* 46, n° 4 (août 2017): 154-57. <https://doi.org/10.1111/jmp.12298>.
- Hufford, Matthew M., Graham Richardson, Haixia Zhou, Balaji Manicassamy, Adolfo García-Sastre, Richard I. Enelow, et Thomas J. Braciale. « Influenza-Infected Neutrophils within the Infected Lungs Act as Antigen Presenting Cells for Anti-Viral CD8+ T Cells ». *PLoS ONE* 7, n° 10 (8 octobre 2012): e46581. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046581>.
- Huh, Jin Young, Jong In Kim, Yoon Jeong Park, In Jae Hwang, Yun Sok Lee, Jee Hyung Sohn, Sung Kyu Lee, et al. « A Novel Function of Adipocytes in Lipid Antigen Presentation to iNKT Cells ». *Molecular and Cellular Biology* 33, n° 2 (1 janvier 2013): 328-39. <https://doi.org/10.1128/MCB.00552-12>.
- Hui, David S., Esam I Azhar, Tariq A. Madani, Francine Ntoumi, Richard Kock, Osman Dar, Giuseppe Ippolito, et al. « The Continuing 2019-nCoV Epidemic Threat of Novel Coronaviruses to Global Health - The Latest 2019 Novel Coronavirus Outbreak in Wuhan, China ». *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases* 91 (février 2020): 264-66. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>

Bibliographie

- Humphries, Fiachra, Liraz Shmuel-Galia, Zhaozhao Jiang, Ruth Wilson, Philip Landis, Sze-Ling Ng, Krishna-Mohan Parsi, et al. « A Diamidobenzimidazole STING Agonist Protects against SARS-CoV-2 Infection ». *Science Immunology* 6, n° 59 (5 mai 2021). <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abi9002>.
- Iacobellis, Gianluca. « Epicardial Adipose Tissue in Contemporary Cardiology ». *Nature Reviews Cardiology* 19, n° 9 (septembre 2022): 593-606. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00679-9>.
- Iacobellis, Gianluca, Filippo Assael, Maria Cristina Ribaldo, Alessandra Zappaterreno, Giuseppe Alessi, Umberto Di Mario, et Frida Leonetti. « Epicardial Fat from Echocardiography: A New Method for Visceral Adipose Tissue Prediction ». *Obesity Research* 11, n° 2 (2003): 304-10. <https://doi.org/10.1038/oby.2003.45>.
- Ichinohe, Takeshi, Iris K. Pang, Yosuke Kumamoto, David R. Peaper, John H. Ho, Thomas S. Murray, et Akiko Iwasaki. « Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108, n° 13 (29 mars 2011): 5354-59. <https://doi.org/10.1073/pnas.1019378108>.
- Ikeda, Kenji, et Tetsuya Yamada. « UCP1 Dependent and Independent Thermogenesis in Brown and Beige Adipocytes ». *Frontiers in Endocrinology* 11 (2020). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.00498>.
- Ikejima, Shin, Sanae Sasaki, Hiroshi Sashinami, Fumiaki Mori, Yoshiji Ogawa, Teruo Nakamura, Yoshinao Abe, Koichi Wakabayashi, Toshihiro Suda, et Akio Nakane. « Impairment of Host Resistance to *Listeria monocytogenes* Infection in Liver of db/db and ob/ob Mice ». *Diabetes* 54 (1 février 2005): 182-89. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.1.182>.
- Inglis, Timothy, et Kalai Mathee. « Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ». *Journal of Medical Microbiology* 70 (24 mars 2021). <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001336>.
- Ishijima, Yasushi, Shin'ya Ohmori, et Kinuko Ohneda. « Mast Cell Deficiency Results in the Accumulation of Preadipocytes in Adipose Tissue in Both Obese and Non-Obese Mice ». *FEBS Open Bio* 4, n° 1 (2014): 18-24. <https://doi.org/10.1016/j.fob.2013.11.004>.
- Ito, Toshihiro, Yoshiyasu Kobayashi, Takehito Morita, Taisuke Horimoto, et Yoshihiro Kawaoka. « Virulent Influenza A Viruses Induce Apoptosis in Chickens ». *Virus Research* 84, n° 1-2 (20 mars 2002): 27-35. [https://doi.org/10.1016/S0168-1702\(01\)00414-2](https://doi.org/10.1016/S0168-1702(01)00414-2).
- Itoh, Michiko, Takayoshi Suganami, Rumi Hachiya, et Yoshihiro Ogawa. « Adipose Tissue Remodeling as Homeostatic Inflammation ». *International Journal of Inflammation* 2011 (7 juillet 2011): e720926. <https://doi.org/10.4061/2011/720926>.
- Iwasaki, Akiko, et Padmini S. Pillai. « Innate immunity to influenza virus infection ». *Nature reviews. Immunology* 14, n° 5 (mai 2014): 315-28. <https://doi.org/10.1038/nri3665>.

Bibliographie

- Iwatsuki-Horimoto, Kiyoko, Noriko Nakajima, Maki Kiso, Kenta Takahashi, Mutsumi Ito, Takashi Inoue, Machiko Horiuchi, et al. « The Marmoset as an Animal Model of Influenza: Infection With A(H1N1) pdm09 and Highly Pathogenic A(H5N1) Viruses via the Conventional or Tracheal Spray Route ». *Frontiers in Microbiology* 9 (9 mai 2018): 844. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00844>.
- Jacobsson, Gunnar, Sina Dashti, Thomas Wahlberg, et Rune Andersson. « The epidemiology and risk factors for invasive Staphylococcus aureus infections in western Sweden ». *Scandinavian journal of infectious diseases* 39 (1 février 2007): 6-13. <https://doi.org/10.1080/00365540600810026>.
- Jang, Young Rock, Yoon Ju Oh, et Jin Yong Kim. « Regdanvimab for patients with mild-to-moderate COVID-19: a retrospective cohort study and subgroup analysis of patients with the Delta variant ». *International Journal of Infectious Diseases* 130 (mai 2023): 94-100. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.12.035>.
- Ji, Yewei, Shengyi Sun, Aimin Xu, Prerna Bhargava, Liu Yang, Karen S. L. Lam, Bin Gao, Chih-Hao Lee, Sander Kersten, et Ling Qi. « Activation of Natural Killer T Cells Promotes M2 Macrophage Polarization in Adipose Tissue and Improves Systemic Glucose Tolerance via Interleukin-4 (IL-4)/STAT6 Protein Signaling Axis in Obesity * ». *Journal of Biological Chemistry* 287, n° 17 (20 avril 2012): 13561-71. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.350066>.
- Jiang, Youzhu, Changhua Yi, Yongxiang Yi, Qingwen Jin, Angray S. Kang, Junwei Li, et Pradeep Kumar Sacitharan. « Adiponectin Exacerbates Influenza Infection in Elderly Individuals via IL-18 ». *Signal Transduction and Targeted Therapy* 5, no 1 (3 avril 2020): 1-3. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0141-y>.
- Jiao, Yi, Xinmin Mao, Xi Chang, Kelimu Abudureyimu, Cheng Zhang, Jianfei Lu, Yanjiao Wang, et al. « Adenovirus36 infection expresses cellular APMI and Visfatin genes in overweight Uygur individuals ». *Diagnostic Pathology* 9, n° 1 (16 avril 2014): 83. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-9-83>.
- Johnson, Teresa R., Seokmann Hong, Luc Van Kaer, Yasuhiko Koezuka, et Barney S. Graham. « NK T Cells Contribute to Expansion of CD8+ T Cells and Amplification of Antiviral Immune Responses to Respiratory Syncytial Virus ». *Journal of Virology* 76, n° 9 (mai 2002): 4294-4303. <https://doi.org/10.1128/JVI.76.9.4294-4303.2002>.
- Jones, Jennifer E., Valerie Le Sage, et Seema S. Lakdawala. « Viral and Host Heterogeneity and Their Effects on the Viral Life Cycle ». *Nature Reviews Microbiology* 19, n° 4 (avril 2021): 272-82. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00449-9>.
- Jong, Menno D. de, Cameron P. Simmons, Tran Tan Thanh, Vo Minh Hien, Gavin J. D. Smith, Tran Nguyen Bich Chau, Dang Minh Hoang, et al. « Fatal Outcome of Human Influenza A (H5N1) Is Associated with High Viral Load and Hypercytokinemia ». *Nature Medicine* 12, n° 10 (octobre 2006): 1203-7. <https://doi.org/10.1038/nm1477>.
- Jung, Camille, Jean-Pierre Hugot, et Frédérick Barreau. « Peyer's Patches: The Immune Sensors of the Intestine ». *International Journal of Inflammation* 2010 (19 septembre 2010): 823710. <https://doi.org/10.4061/2010/823710>.

Bibliographie

- Jung, Hi Eun, et Heung Kyu Lee. « Host Protective Immune Responses against Influenza A Virus Infection ». *Viruses* 12, n° 5 (3 mai 2020): 504. <https://doi.org/10.3390/v12050504>.
- Jung, Sascha, Ilya Potapov, Samyukta Chillara, et Antonio del Sol. « Leveraging systems biology for predicting modulators of inflammation in patients with COVID-19 ». *Science Advances* 7, n° 6 (3 février 2021): eabe5735. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abe5735>.
- Junqueira, Caroline, Ângela Crespo, Shahin Ranjbar, Luna B. de Lacerda, Mercedes Lewandrowski, Jacob Ingber, Blair Parry, et al. « FcγR-Mediated SARS-CoV-2 Infection of Monocytes Activates Inflammation ». *Nature* 606, n° 7914 (juin 2022): 576-84. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04702-4>.
- Junt, Tobias, Elke Scandella, et Burkhard Ludewig. « Form Follows Function: Lymphoid Tissue Microarchitecture in Antimicrobial Immune Defence ». *Nature Reviews Immunology* 8, n° 10 (octobre 2008): 764-75. <https://doi.org/10.1038/nri2414>.
- Justesen, J., K. Stenderup, E.N. Ebbesen, Li Mosekilde, T. Steiniche, et M. Kassem. « Adipocyte Tissue Volume in Bone Marrow Is Increased with Aging and in Patients with Osteoporosis ». *Biogerontology* 2, n° 3 (1 septembre 2001): 165-71. <https://doi.org/10.1023/A:1011513223894>.
- Kalyani, Rita R., Sherita H. Golden, et William T. Cefalu. « Diabetes and Aging: Unique Considerations and Goals of Care ». *Diabetes Care* 40, n° 4 (avril 2017): 440-43. <https://doi.org/10.2337/dci17-0005>.
- Kamiya, Yosuke, Tomoyuki Fujisawa, Mineo Katsumata, Hideki Yasui, Yuzo Suzuki, Masato Karayama, Hironao Hozumi, et al. « Influenza A virus enhances ciliary activity and mucociliary clearance via TLR3 in airway epithelium ». *Respiratory Research* 21, n° 1 (27 octobre 2020): 282. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01555-1>.
- Kanda, Hajime, Sanshiro Tateya, Yoshikazu Tamori, Ko Kotani, Ken-ichi Hiasa, Riko Kitazawa, Sohei Kitazawa, et al. « MCP-1 Contributes to Macrophage Infiltration into Adipose Tissue, Insulin Resistance, and Hepatic Steatosis in Obesity ». *The Journal of Clinical Investigation* 116, n° 6 (1 juin 2006): 1494-1505. <https://doi.org/10.1172/JCI26498>.
- Kaneko, Naoki, Hsiao-Hsuan Kuo, Julie Boucau, Jocelyn R. Farmer, Hugues Allard-Chamard, Vinay S. Mahajan, Alicja Piechocka-Trocha, et al. « Loss of Bcl-6-Expressing T Follicular Helper Cells and Germinal Centers in COVID-19 ». *Cell* 183, n° 1 (1 octobre 2020): 143-157.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.025>.
- Karki, Rajendra, et Thirumala-Devi Kanneganti. « The 'Cytokine Storm': molecular mechanisms and therapeutic prospects ». *Trends in immunology* 42, n° 8 (août 2021b): 681-705. <https://doi.org/10.1016/j.it.2021.06.001>.
- Karki, Rajendra, Bhesh Raj Sharma, Shraddha Tuladhar, Evan Peter Williams, Lillian Zalduondo, Parimal Samir, Min Zheng, et al. « Synergism of TNF-α and IFN-γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes ». *Cell* 184, n° 1 (7 janvier 2021a): 149-168.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.025>.

Bibliographie

- Kasza, Ildiko, Yewseok Suh, Damian Wollny, Rod J. Clark, Avtar Roopra, Ricki J. Colman, Ormond A. MacDougald, et al. « Syndecan-1 Is Required to Maintain Intradermal Fat and Prevent Cold Stress ». *PLOS Genetics* 10, n° 8 (7 août 2014): e1004514. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004514>.
- Katz-Agranov, Nurit, et Gisele Zandman-Goddard. « Autoimmunity and COVID-19 – The microbiotal connection ». *Autoimmunity Reviews* 20, n° 8 (1 août 2021): 102865. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102865>.
- Kawahara, Toshiyasu, Hideki Ohdan, Guiling Zhao, Yong-Guang Yang, et Megan Sykes. « Peritoneal Cavity B Cells Are Precursors of Splenic IgM Natural Antibody-Producing Cells 1 ». *The Journal of Immunology* 171, n° 10 (15 novembre 2003): 5406-14. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.10.5406>.
- Kawakami, Toshiaki, et Stephen J. Galli. « Regulation of Mast-Cell and Basophil Function and Survival by IgE ». *Nature Reviews Immunology* 2, n° 10 (octobre 2002): 773-86. <https://doi.org/10.1038/nri914>.
- Keeler, Shamus P., Eugene V. Agapov, Michael E. Hinojosa, Adam N. Letvin, Kangyun Wu, et Michael J. Holtzman. « Influenza A Virus Infection Causes Chronic Lung Disease Linked to Sites of Active Viral-RNA Remnants ». *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 201, n° 8 (15 octobre 2018): 2354-68. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800671>.
- Keilich, Spencer R., Jenna M. Bartley, et Laura Haynes. « Diminished immune responses with aging predispose older adults to common and uncommon influenza complications ». *Cellular immunology* 345 (novembre 2019): 103992. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2019.103992>.
- Kenney, Adam D., Stephanie L. Aron, Clara Gilbert, Naresh Kumar, Peng Chen, Adrian Eddy, Lizhi Zhang, et al. « Influenza virus replication in cardiomyocytes drives heart dysfunction and fibrosis ». *Science Advances* 8, n° 19 (11 mai 2022): eabm5371. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abm5371>.
- Kershaw, Erin E., et Jeffrey S. Flier. « Adipose Tissue as an Endocrine Organ ». *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89, n° 6 (1 juin 2004): 2548-56. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>.
- Kersten, Sander. « Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis ». *EMBO Reports* 2 n° 4 (15 avril 2001): 282-86. <https://doi.org/10.1093/embo-reports/kve071>.
- Khan, Saad, Yi Tao Chan, Xavier S. Revelo, et Daniel A. Winer. « The Immune Landscape of Visceral Adipose Tissue During Obesity and Aging ». *Frontiers in Endocrinology* 11 (15 mai 2020): 267. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00267>.
- Khan, Saad, Sue Tsai, et Daniel A. Winer. « Adipose Tissue B Cells Come of Age: The AABs of Fat Inflammation ». *Cell Metabolism* 30, n° 6 (3 décembre 2019): 997-99. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.007>.
- Kim, Hyunsuh, Robert G. Webster, et Richard J. Webby. « Influenza Virus: Dealing with a Drifting and Shifting Pathogen ». *Viral Immunology* 31, n° 2 (mars 2018): 174-83. <https://doi.org/10.1089/vim.2017.0141>.

Bibliographie

- Kim, Lindsay, Shikha Garg, Alissa O'Halloran, Michael Whitaker, Huong Pham, Evan J Anderson, Isaac Armistead, et al. « Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET) ». *Clinical Infectious Diseases* 72, n° 9 (1 mai 2021): e206-14. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1012>.
- Kirkland, James L., Tamara Tchkonja, Tamar Pirtskhalava, Jianrong Han, et Iordanes Karagiannides. « Adipogenesis and Aging: Does Aging Make Fat Go MAD? » *Experimental Gerontology* 37, n° 6 (1 juin 2002): 757-67. [https://doi.org/10.1016/S0531-5565\(02\)00014-1](https://doi.org/10.1016/S0531-5565(02)00014-1).
- Klein, Samuel, Luigi Fontana, V. Leroy Young, Andrew R. Coggan, Charles Kilo, Bruce W. Patterson, et B. Selma Mohammed. « Absence of an Effect of Liposuction on Insulin Action and Risk Factors for Coronary Heart Disease ». *The New England Journal of Medicine* 350, no 25 (17 juin 2004): 2549-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa033179>.
- Klok, F. A., M. J. H. A. Kruip, N. J. M. van der Meer, M. S. Arbous, D. Gommers, K. M. Kant, F. H. J. Kaptein, et al. « Confirmation of the High Cumulative Incidence of Thrombotic Complications in Critically Ill ICU Patients with COVID-19: An Updated Analysis ». *Thrombosis Research* 191 (1 juillet 2020): 148-50. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>.
- Kloth, C., S. Forler, S. Gatidis, R. Beck, D. Spira, K. Nikolaou, et M. Horger. « Comparison of Chest-CT Findings of Influenza Virus-Associated Pneumonia in Immunocompetent vs. Immunocompromised Patients ». *European Journal of Radiology* 84, n° 6 (1 juin 2015): 1177-83. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.02.014>.
- Kobasa, Darwyn, Steven M. Jones, Kyoko Shinya, John C. Kash, John Copps, Hideki Ebihara, Yasuko Hatta, et al. « Aberrant Innate Immune Response in Lethal Infection of Macaques with the 1918 Influenza Virus ». *Nature* 445, n° 7125 (janvier 2007): 319-23. <https://doi.org/10.1038/nature05495>.
- Kobayashi, A, D S Donaldson, C Erridge, T Kanaya, I R Williams, H Ohno, A Mahajan, et N A Mabbott. « The functional maturation of M cells is dramatically reduced in the Peyer's patches of aged mice ». *Mucosal Immunology* 6, n° 5 (septembre 2013): 1027-37. <https://doi.org/10.1038/mi.2012.141>.
- Kochi, Adriano Nunes, Ana Paula Tagliari, Giovanni Battista Forleo, Gaetano Michele Fassini, et Claudio Tondo. « Cardiac and Arrhythmic Complications in Patients with COVID-19 ». *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 31, n° 5 (2020): 1003-8. <https://doi.org/10.1111/jce.14479>.
- Koehler, Edith M., Geoffrey N. L. Schouten, Bettina E. Hansen, Frank J. A. van Rooij, Albert Hofman, Bruno H. Stricker, et Harry L. A. Janssen. « Prevalence and Risk Factors of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in the Elderly: Results from the Rotterdam Study ». *Journal of Hepatology* 57, n° 6 (décembre 2012): 1305-11. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.07.028>.

Bibliographie

- Köhler, Anja, Vince Schmithorst, Marie-Dominique Filippi, Marnie A. Ryan, Deidre Daria, Matthias Gunzer, et Hartmut Geiger. « Altered cellular dynamics and endosteal location of aged early hematopoietic progenitor cells revealed by time-lapse intravital imaging in long bones ». *Blood* 114, n° 2 (9 juillet 2009): 290-98. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-195644>.
- Kok, Wai Ling, Laura Denney, Kambez Benam, Suzanne Cole, Colin Clelland, Andrew J McMichael, et Ling-Pei Ho. « Pivotal Advance: Invariant NKT cells reduce accumulation of inflammatory monocytes in the lungs and decrease immune-pathology during severe influenza A virus infection ». *Journal of Leukocyte Biology* 91, n° 3 (1 mars 2012): 357-68. <https://doi.org/10.1189/jlb.0411184>.
- Kopp, Andrea, Christa Buechler, Markus Neumeier, Johanna Weigert, Charalampos Aslanidis, Juergen Schölmerich, et Andreas Schäffler. « Innate Immunity and Adipocyte Function: Ligand-Specific Activation of Multiple Toll-like Receptors Modulates Cytokine, Adipokine, and Chemokine Secretion in Adipocytes ». *Obesity* 17, n° 4 (2009): 648-56. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.607>.
- Kotaka, M., Y. Kitaura, H. Deguchi, et K. Kawamura. « Experimental influenza A virus myocarditis in mice. Light and electron microscopic, virologic, and hemodynamic study. » *The American Journal of Pathology* 136, n° 2 (février 1990): 409-19.
- Koutsari, Christina, Asem H. Ali, K. Sreekumaran Nair, Robert A. Rizza, Peter O'Brien, Sundeep Khosla, et Michael D. Jensen. « Fatty Acid Metabolism in the Elderly: Effects of Dehydroepiandrosterone and Testosterone Replacement in Hormonally Deficient Men and Women ». *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 94, n° 9 (1 septembre 2009): 3414-23. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0165>.
- Krammer, Florian, Gavin J. D. Smith, Ron A. M. Fouchier, Malik Peiris, Katherine Kedzierska, Peter C. Doherty, Peter Palese, et al. « Influenza ». *Nature Reviews Disease Primers* 4, n° 1 (28 juin 2018): 1-21. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0002-y>.
- Kreijtz, J. H. C. M., R. A. M. Fouchier, et G. F. Rimmelzwaan. « Immune Responses to Influenza Virus Infection ». *Virus Research, Negative Strand RNA Viruses: To mark the retirement of Dr Brian WJ Mahy, Founder and Editor-in-Chief, 1984-2011*, 162, n° 1 (1 décembre 2011): 19-30. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2011.09.022>.
- Krist, Lambert F.G., Hans Koenen, Wim Calame, Johannes J. Van Der Harten, Johannes C. Van Der Linden, Inge L. Eestermans, Sybren Meyer, et Robert H.J. Beelen. « Ontogeny of Milky Spots in the Human Greater Omentum: An Immunochemical Study ». *The Anatomical Record* 249, n° 3 (novembre 1997): 399-404. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0185\(199711\)249:3<399::AID-AR11>3.O.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0185(199711)249:3<399::AID-AR11>3.O.CO;2-J).
- Krug, R. M. « Priming of Influenza Viral RNA Transcription by Capped Heterologous RNAs ». *Current Topics in Microbiology and Immunology* 93 (1981): 125-49. https://doi.org/10.1007/978-3-642-68123-3_6.
- Kuchipudi, Suresh, et Ruth Nissly. « Novel Flu Viruses in Bats and Cattle: “Pushing the Envelope” of Influenza Infection ». *Veterinary Sciences* 5 (6 août 2018): 71. <https://doi.org/10.3390/vetsci5030071>.

Bibliographie

- Kugel, Harald, Christoph Jung, Oliver Schulte, et Walter Heindel. « Age- and Sex-Specific Differences in the ¹H-Spectrum of Vertebral Bone Marrow ». *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 13, n° 2 (2001): 263-68. [https://doi.org/10.1002/1522-2586\(200102\)13:2<263::AID-JMRI1038>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1522-2586(200102)13:2<263::AID-JMRI1038>3.0.CO;2-M).
- Kuk, Jennifer L., Travis J. Saunders, Lance E. Davidson, et Robert Ross. « Age-Related Changes in Total and Regional Fat Distribution ». *Ageing Research Reviews* 8, n° 4 (octobre 2009): 339-48. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2009.06.001>.
- Kumar, Swatantra, Rajni Nyodu, Vimal K. Maurya, et Shailendra K. Saxena. « Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ». *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*, 30 avril 2020, 23-31. https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7_3.
- Kwok, Kelvin H. M., Karen S. L. Lam, et Aimin Xu. « Heterogeneity of White Adipose Tissue: Molecular Basis and Clinical Implications ». *Experimental & Molecular Medicine* 48, n° 3 (mars 2016): e215-e215. <https://doi.org/10.1038/emm.2016.5>.
- Lakowa, Nicole, Nhu Trieu, Gesine Flehmig, Tobias Lohmann, Michael R. Schön, Arne Dietrich, Philip Helge Zeplin, et al. « Telomere Length Differences between Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue in Humans ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 457, n° 3 (13 février 2015): 426-32. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.12.122>.
- Lamers, Mart M., Joep Beumer, Jelte van der Vaart, Kèvin Knoops, Jens Puschhof, Tim I. Breugem, Raimond B. G. Ravelli, et al. « SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes ». *Science* 369, n° 6499 (3 juillet 2020): 50-54. <https://doi.org/10.1126/science.abc1669>.
- Landreau, Fernando, Pablo Galeano, Laura R. Caltana, Luis Masciotra, Agustín Chertcoff, A. Pontoriero, Elsa Baumeister, et al. « Effects of Two Commonly Found Strains of Influenza A Virus on Developing Dopaminergic Neurons, in Relation to the Pathophysiology of Schizophrenia ». *PLoS ONE* 7, n° 12 (10 décembre 2012): e51068. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051068>.
- Langkamp-henken PhD, Bobbi, Bradley S. Bender MD, Elizabeth M. Gardner PhD, Kelli A. Herrlinger-garcia BS, Michael J. Kelley PhD, Donna M. Murasko PhD, Joseph P. Schaller PhD, Joyce K. Stechmiller PhD, Debra J. Thomas MS, et Steven M. Wood PhD. « Nutritional Formula Enhanced Immune Function and Reduced Days of Symptoms of Upper Respiratory Tract Infection in Seniors ». *Journal of the American Geriatrics Society* 52, n° 1 (2004): 3-12. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52003.x>.
- Lauer, Stephen A., Kyra H. Grantz, Qifang Bi, Forrest K. Jones, Qulu Zheng, Hannah R. Meredith, Andrew S. Azman, Nicholas G. Reich, et Justin Lessler. « The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application ». *Annals of Internal Medicine*, 10 mars 2020, M20-0504. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>.
- Le Bourhis, Lionel, Lucia Guerri, Mathilde Dusseaux, Emmanuel Martin, Claire Soudais, et Olivier Lantz. « Mucosal-Associated Invariant T Cells: Unconventional Development and Function ». *Trends in Immunology* 32, n° 5 (1 mai 2011): 212-18. <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.02.005>.

Bibliographie

- Le Goffic, Ronan, Julien Pothlichet, Damien Vitour, Takashi Fujita, Eliane Meurs, Michel Chignard, et Mustapha Si-Tahar. « Cutting Edge: Influenza A Virus Activates TLR3-Dependent Inflammatory and RIG-I-Dependent Antiviral Responses in Human Lung Epithelial Cells¹ ». *The Journal of Immunology* 178, n° 6 (15 mars 2007): 3368-72. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.6.3368>.
- Lebeau, Grégoire, Damien Vagner, Étienne Frumence, Franck Ah-Pine, Xavier Guillot, Estelle Nobécourt, Loïc Raffray, et Philippe Gasque. « Deciphering SARS-CoV-2 Virologic and Immunologic Features ». *International Journal of Molecular Sciences* 21, n° 16 (janvier 2020): 5932. <https://doi.org/10.3390/ijms21165932>.
- Lee, Mi-Jeong, Yuanyuan Wu, et Susan K. Fried. « Adipose Tissue Heterogeneity: Implication of depot differences in adipose tissue for Obesity Complications ». *Molecular aspects of medicine* 34, n° 1 (février 2013): 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.10.001>.
- Lehmann, Malte, Kristina Allers, Claudia Heldt, Jenny Meinhardt, Franziska Schmidt, Yasmina Rodriguez-Sillke, Désirée Kunkel, et al. « Human Small Intestinal Infection by SARS-CoV-2 Is Characterized by a Mucosal Infiltration with Activated CD8+ T Cells ». *Mucosal Immunology* 14, n° 6 (novembre 2021): 1381-92. <https://doi.org/10.1038/s41385-021-00437-z>.
- Lenzi, Henrique L., Denise N. Oliveira, Morgana T. Lima, et Cerli R. Gattass. « Trypanosoma cruzi: Paninfectivity of CL Strain during Murine Acute Infection ». *Experimental Parasitology* 84, n° 1 (1 octobre 1996): 16-27. <https://doi.org/10.1006/expr.1996.0086>.
- Leung, Nancy H. L. « Transmissibility and Transmission of Respiratory Viruses ». *Nature Reviews Microbiology* 19, n° 8 (août 2021): 528-45. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00535-6>.
- Ley, Ruth E., Peter J. Turnbaugh, Samuel Klein, et Jeffrey I. Gordon. « Human Gut Microbes Associated with Obesity ». *Nature* 444, n° 7122 (décembre 2006): 1022-23. <https://doi.org/10.1038/4441022a>.
- Ley, Ruth E., Fredrik Bäckhed, Peter Turnbaugh, Catherine A. Lozupone, Robin D. Knight, et Jeffrey I. Gordon. « Obesity alters gut microbial ecology ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102, no 31 (2 août 2005): 11070-75. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504978102>.
- Li, Bi, Jing Fang, Zhicai Zuo, Sirui Yin, Tingting He, Mingxian Yang, Junliang Deng, et al. « Activation of the porcine alveolar macrophages via toll-like receptor 4/NF-κB mediated pathway provides a mechanism of resistin leading to inflammation ». *Cytokine* 110 (1 octobre 2018): 357-66. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.04.002>.
- Li, I.W.S., K.H. Chan, K.W.K. To, S.S.Y. Wong, P.L. Ho, S.K.P. Lau, P.C.Y. Woo, et al. « Differential Susceptibility of Different Cell Lines to Swine-Origin Influenza A H1N1, Seasonal Human Influenza A H1N1, and Avian Influenza A H5N1 Viruses ». *Journal of Clinical Virology* 46, n° 4 (décembre 2009): 325-30. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2009.09.013>.

Bibliographie

- Li, Jin-Yan, Ce-Heng Liao, Qiong Wang, Yong-Jun Tan, Rui Luo, Ye Qiu, et Xing-Yi Ge. « The ORF6, ORF8 and nucleocapsid proteins of SARS-CoV-2 inhibit type I interferon signaling pathway ». *Virus Research* 286 (septembre 2020b): 198074. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198074>.
- Li, Li, Baoguo Li, Min Li, Chaoqun Niu, Guanlin Wang, Ting Li, Elżbieta Król, Wanzhu Jin, et John R. Speakman. « Brown adipocytes can display a mammary basal myoepithelial cell phenotype in vivo ». *Molecular Metabolism* 6, n° 10 (5 août 2017): 1198-1211. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.07.015>.
- Li, Meng-Yuan, Lin Li, Yue Zhang, et Xiao-Sheng Wang. « Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues ». *Infectious Diseases of Poverty* 9 (28 avril 2020a): 45. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>.
- Li, Minghua, Max Ferretti, Baoling Ying, Hélène Descamps, Emily Lee, Mark Dittmar, Jae Seung Lee, et al. « Pharmacological activation of STING blocks SARS-CoV-2 infection ». *Science immunology* 6, n° 59 (18 mai 2021): eabi9007. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abi9007>.
- Li, X, et P Palese. « Characterization of the polyadenylation signal of influenza virus RNA. ». *Journal of Virology* 68, n° 2 (février 1994): 1245-49.
- Li, Yujue, Yang Meng, et Xijie Yu. « The Unique Metabolic Characteristics of Bone Marrow Adipose Tissue ». *Frontiers in Endocrinology* 10 (2019). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2019.00069>.
- Liao, Kuang-Ming, Yi-Ju Chen, Chuan-Wei Shen, Shao-Kai Ou, et Chung-Yu Chen. « The Influence of Influenza Virus Infections in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease ». *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 17 (14 septembre 2022): 2253-61. <https://doi.org/10.2147/COPD.S378034>.
- Liao, Mingfeng, Yang Liu, Jing Yuan, Yanling Wen, Gang Xu, Juanjuan Zhao, Lin Cheng, et al. « Single-Cell Landscape of Bronchoalveolar Immune Cells in Patients with COVID-19 ». *Nature Medicine* 26, n° 6 (juin 2020): 842-44. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0901-9>.
- Lidell, Martin E., et Sven Enerbäck. « Brown Adipose Tissue—a New Role in Humans? ». *Nature Reviews Endocrinology* 6, n° 6 (juin 2010): 319-25. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.64>.
- Limsuwat, Nattavatchara, Chompunuch Boonarkart, Supinya Phakaratsakul, Ornpreeya Suptawiwat, et Prasert Auewarakul. « Influence of cellular lipid content on influenza A virus replication ». *Archives of Virology* 165, n° 5 (2020): 1151-61. <https://doi.org/10.1007/s00705-020-04596-5>.
- Lin, Kaifeng Lisa, Yasushi Suzuki, Hideki Nakano, Elizabeth Ramsburg, et Michael Dee Gunn. « CCR2+ Monocyte-Derived Dendritic Cells and Exudate Macrophages Produce Influenza-Induced Pulmonary Immune Pathology and Mortality¹ ». *The Journal of Immunology* 180, n° 4 (15 février 2008): 2562-72. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.4.2562>.
- Liu, Jia, Yufeng Li, Qian Liu, Qun Yao, Xi Wang, Huanyu Zhang, Rong Chen, et al. « SARS-CoV-2 Cell Tropism and Multiorgan Infection ». *Cell Discovery* 7, n° 1 (23 mars 2021): 1-4. <https://doi.org/10.1038/s41421-021-00249-2>.

Bibliographie

- Liu, Jiankang, Caroline S. Fox, DeMarc Hickson, Daniel Sarpong, Lynette Ekunwe, Warren D. May, Gregory W. Hundley, J. Jeffery Carr, et Herman A. Taylor. « Pericardial Adipose Tissue, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease Risk Factors ». *Diabetes Care* 33, n° 7 (juillet 2010): 1635-39. <https://doi.org/10.2337/dc10-0245>.
- Liu, Jingyuan, Yao Liu, Pan Xiang, Lin Pu, Haofeng Xiong, Chuansheng Li, Ming Zhang, et al. « Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage ». *Journal of Translational Medicine* 18 (20 mai 2020): 206. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>.
- Liu, Jiu-Yang, Jing-Ping Yuan, Xia-Fei Geng, Ai-Ping Qu, et Yan Li. « Morphological study and comprehensive cellular constituents of milky spots in the human omentum ». *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 8, n° 10 (1 octobre 2015b): 12877-84.
- Liu, K. « Dendritic Cells ». *Encyclopedia of Cell Biology*, 2016, 741-49. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394447-4.30111-0>.
- Liu, Su-Yang, Roghiyh Aliyari, Kelechi Chikere, Guangming Li, Matthew D. Marsden, Jennifer K. Smith, Olivier Pernet, et al. « Interferon-Inducible Cholesterol-25-Hydroxylase Broadly Inhibits Viral Entry by Production of 25-Hydroxycholesterol ». *Immunity* 38, n° 1 (24 janvier 2013): 92-105. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.11.005>.
- Liu, Wei, Liping Peng, Hongmei Liu, et Shucheng Hua. « Pulmonary Function and Clinical Manifestations of Patients Infected with Mild Influenza A Virus Subtype H1N1: A One-Year Follow-Up ». *PLOS ONE* 10, n° 7 (28 juillet 2015a): e0133698. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133698>.
- Long, Quan-Xin, Bai-Zhong Liu, Hai-Jun Deng, Gui-Cheng Wu, Kun Deng, Yao-Kai Chen, Pu Liao, et al. « Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients with COVID-19 ». *Nature Medicine* 26, n° 6 (juin 2020): 845-48. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>.
- López-Otín, Carlos, Maria A. Blasco, Linda Partridge, Manuel Serrano, et Guido Kroemer. « Hallmarks of Aging: An Expanding Universe ». *Cell* 186, n° 2 (19 janvier 2023): 243-78. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001>.
- López-Otín, Carlos, Maria A. Blasco, Linda Partridge, Manuel Serrano, et Guido Kroemer. « The Hallmarks of Aging ». *Cell* 153, n° 6 (6 juin 2013): 1194-1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>.
- Lorenz, Robin G., et Rodney D. Newberry. « Isolated Lymphoid Follicles Can Function as Sites for Induction of Mucosal Immune Responses ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1029 (décembre 2004): 44-57. <https://doi.org/10.1196/annals.1309.006>.
- Lowell, B. B., V. S-Susulic, A. Hamann, J. A. Lawitts, J. Himms-Hagen, B. B. Boyer, L. P. Kozak, et J. S. Flier. « Development of Obesity in Transgenic Mice after Genetic Ablation of Brown Adipose Tissue ». *Nature* 366, n° 6457 (23 décembre 1993): 740-42. <https://doi.org/10.1038/366740a0>.
- Lowery, Erin M, Aleah L Brubaker, Erica Kuhlmann, et Elizabeth J Kovacs. « The aging lung ». *Clinical Interventions in Aging* 8 (2013): 1489-96. <https://doi.org/10.2147/CIA.S51152>.

Bibliographie

- Lu, Wenwei, Zhifeng Fang, Xinyang Liu, Lingzhi Li, Pinghu Zhang, Jianxin Zhao, Hao Zhang, et Wei Chen. « The Potential Role of Probiotics in Protection against Influenza a Virus Infection in Mice ». *Foods* 10, n° 4 (20 avril 2021): 902. <https://doi.org/10.3390/foods10040902>.
- Lucas, Carolina, Patrick Wong, Jon Klein, Tiago B. R. Castro, Julio Silva, Maria Sundaram, Mallory K. Ellingson, et al. « Longitudinal Analyses Reveal Immunological Misfiring in Severe COVID-19 ». *Nature* 584, n° 7821 (août 2020): 463-69. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2588-y>.
- Lumeng, Carey N., Jennifer L. Bodzin, et Alan R. Saltiel. « Obesity Induces a Phenotypic Switch in Adipose Tissue Macrophage Polarization ». *The Journal of Clinical Investigation* 117, n° 1 (2 janvier 2007): 175-84. <https://doi.org/10.1172/JCI29881>.
- Lumeng, Carey N., Jianhua Liu, Lynn Geletka, Colin Delaney, Jennifer DelProposto, Anjali Desai, Kelsie Oatmen, et al. « Aging is associated with an increase in T cells and inflammatory macrophages in visceral adipose tissue ». *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 187, n° 12 (15 décembre 2011): 6208-16. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102188>.
- Lund, Jennifer M., Lena Alexopoulou, Ayuko Sato, Margaret Karow, Niels C. Adams, Nicholas W. Gale, Akiko Iwasaki, et Richard A. Flavell. « Recognition of single-stranded RNA viruses by Toll-like receptor 7 ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101, n° 15 (13 avril 2004): 5598-5603. <https://doi.org/10.1073/pnas.0400937101>.
- Luo, Liping, et Meilian Liu. « Adipose tissue in control of metabolism ». *The Journal of endocrinology* 231, n° 3 (décembre 2016): R77-99. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0211>.
- Lynch, Lydia, Xavier Michelet, Sai Zhang, Patrick J. Brennan, Ashley Moseman, Chantel Lester, Gurdyal Besra, et al. « Regulatory iNKT Cells Lack Expression of the Transcription Factor PLZF and Control the Homeostasis of Treg Cells and Macrophages in Adipose Tissue ». *Nature Immunology* 16, n° 1 (janvier 2015): 85-95. <https://doi.org/10.1038/ni.3047>.
- Lyons, Michael J., Irving M. Faust, Richard B. Hemmes, Daniel R. Buskirk, Jules Hirsch, et John B. Zabriskie. « A Virally Induced Obesity Syndrome in Mice ». *Science* 216, no 4541 (2 avril 1982): 82-85. <https://doi.org/10.1126/science.7038878>.
- Mabbott, Neil, Atsushi Kobayashi, Anuj Sehgal, Barry Bradford, Mari Pattison, et David Donaldson. « Aging and the mucosal immune system in the intestine ». *Biogerontology* 16 (5 avril 2014). <https://doi.org/10.1007/s10522-014-9498-z>.
- Macdougall, Claire E., Elizabeth G. Wood, Jakob Loschko, Valeria Scagliotti, Féaron C. Cassidy, Mark E. Robinson, Niklas Feldhahn, et al. « Visceral Adipose Tissue Immune Homeostasis Is Regulated by the Crosstalk between Adipocytes and Dendritic Cell Subsets ». *Cell Metabolism* 27, n° 3 (6 mars 2018): 588-601.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.02.007>.
- MacFarlane, Leigh-Ann, et Paul R. Murphy. « MicroRNA: Biogenesis, Function and Role in Cancer ». *Current Genomics* 11, n° 7 (novembre 2010): 537-61. <https://doi.org/10.2174/138920210793175895>.

Bibliographie

- Magalhaes, Isabelle, Karine Pingris, Christine Poitou, Stéphanie Bessoles, Nicolas Venteclef, Badr Kiaf, Lucie Beaudoin, et al. « Mucosal-Associated Invariant T Cell Alterations in Obese and Type 2 Diabetic Patients ». *The Journal of Clinical Investigation* 125, n° 4 (1 avril 2015): 1752-62. <https://doi.org/10.1172/JCI78941>.
- Magalhães, João Pedro de, et João F. Passos. « Stress, Cell Senescence and Organismal Ageing ». *Mechanisms of Ageing and Development, Stress and Senescence: A Special Issue dedicated to Dr. Olivier Toussaint*, 170 (1 mars 2018): 2-9. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.07.001>.
- Maier, Hannah E, Roger Lopez, Nery Sanchez, Sophia Ng, Lionel Gresh, Sergio Ojeda, Raquel Burger-Calderon, et al. « Obesity Increases the Duration of Influenza A Virus Shedding in Adults ». *The Journal of Infectious Diseases* 218, n° 9 (1 novembre 2018): 1378-82. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy370>.
- Manus, Jean-Marie. « Covid-positif, inquiétudes autour du traitement par ACM ». *Revue Francophone Des Laboratoires* 2023, n° 549 (février 2023): 5. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(23\)00002-3](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(23)00002-3).
- Mao, Huawei, Wenwei Tu, Gang Qin, Helen Ka Wai Law, Sin Fun Sia, Ping-Lung Chan, Yinping Liu, et al. « Influenza Virus Directly Infects Human Natural Killer Cells and Induces Cell Apoptosis ». *Journal of Virology* 83, n° 18 (septembre 2009): 9215-22. <https://doi.org/10.1128/JVI.00805-09>.
- Marcadenti, Aline, et Erlon Oliveira De Abreu-Silva. « Different Adipose Tissue Depots: Metabolic Implications and Effects of Surgical Removal ». *Endocrinología y Nutrición (English Edition)* 62, no 9 (novembre 2015): 458-64. <https://doi.org/10.1016/j.endoen.2015.11.008>.
- Mariat, D., O. Firmesse, F. Levenez, VD Guimarães, H. Sokol, J. Doré, G. Corthier, et J-P Furet. « The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age ». *BMC Microbiology* 9, n° 1 (9 juin 2009): 123. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-123>.
- Mårin, P., B. Andersson, M. Ottosson, L. Olbe, B. Chowdhury, H. Kvist, G. Holm, L. Sjöström, et P. Björntorp. « The Morphology and Metabolism of Intraabdominal Adipose Tissue in Men ». *Metabolism: Clinical and Experimental* 41, n° 11 (novembre 1992): 1242-48. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(92\)90016-4](https://doi.org/10.1016/0026-0495(92)90016-4).
- Martin, K, et A Helenius. « Transport of incoming influenza virus nucleocapsids into the nucleus. » *Journal of Virology* 65, n° 1 (janvier 1991): 232-44.
- Martinez, Fernando Oneissi, Antonio Sica, Alberto Mantovani, et Massimo Locati. « Macrophage activation and polarization ». *Frontiers in Bioscience-Landmark* 13, n° 2 (1 janvier 2008): 453-61. <https://doi.org/10.2741/2692>.
- Martinez, Nuria, Catherine Y. Cheng, Natkunam Ketheesan, Aidan Cullen, Yuefeng Tang, Josephine Lum, Kim West, et al. « mTORC2/Akt Activation in Adipocytes Is Required for Adipose Tissue Inflammation in Tuberculosis ». *EBioMedicine* 45 (1 juillet 2019): 314-27. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.06.052>.

Bibliographie

- Martínez-Colón, Giovanni J., Kalani Ratnasiri, Heping Chen, Sizun Jiang, Elizabeth Zanley, Arjun Rustagi, Renu Verma, et al. « SARS-CoV-2 infection drives an inflammatory response in human adipose tissue through infection of adipocytes and macrophages ». *Science Translational Medicine* 14, n° 674 (22 septembre 2022): eabm9151. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abm9151>.
- Martin-Sancho, Laura, Mary K. Lewinski, Lars Pache, Charlotte A. Stoneham, Xin Yin, Mark E. Becker, Dexter Pratt, et al. « Functional landscape of SARS-CoV-2 cellular restriction ». *Molecular Cell* 81, n° 12 (17 juin 2021): 2656-2668.e8. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.04.008>.
- Mathur, Sameer K., Elizabeth A. Schwantes, Nizar N. Jarjour, et William W. Busse. « Age-related Changes in Eosinophil Function in Human Subjects ». *Chest* 133, n° 2 (février 2008): 412-19. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2114>.
- Mattson, Mark P. « Perspective: Does Brown Fat Protect against Diseases of Aging? » *Ageing Research Reviews, Thermodynamics and Ageing*, 9, n° 1 (1 janvier 2010): 69-76. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2009.11.004>.
- McAuley, J. L., L. Corcilius, H.-X. Tan, R. J. Payne, M. A. McGuckin, et L. E. Brown. « The Cell Surface Mucin MUC1 Limits the Severity of Influenza A Virus Infection ». *Mucosal Immunology* 10, n° 6 (novembre 2017): 1581-93. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.16>.
- McElhaney, Janet E., Chris P. Verschoor, Melissa K. Andrew, Laura Haynes, George A. Kuchel, et Graham Pawelec. « The immune response to influenza in older humans: beyond immune senescence ». *Immunity & Ageing* 17, n° 1 (7 mai 2020): 10. <https://doi.org/10.1186/s12979-020-00181-1>.
- McKinstry, K. Kai, Tara M. Strutt, Amanda Buck, Jonathan D. Curtis, John P. Dibble, Gail Huston, Michael Tighe, et al. « IL-10 deficiency unleashes an influenza-specific Th17 response and enhances survival against high dose challenge ». *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 182, n° 12 (15 juin 2009): 7353-63. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900657>.
- McLaughlin, Tracey, Gregory Allison, Fahim Abbasi, Cindy Lamendola, et Gerald Reaven. « Prevalence of Insulin Resistance and Associated Cardiovascular Disease Risk Factors among Normal Weight, Overweight, and Obese Individuals ». *Metabolism: Clinical and Experimental* 53, n° 4 (avril 2004): 495-99. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2003.10.032>.
- McLaughlin, Tracey, Cindy Lamendola, Alice Liu, et Fahim Abbasi. « Preferential Fat Deposition in Subcutaneous Versus Visceral Depots Is Associated with Insulin Sensitivity ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 96, n° 11 (novembre 2011): E1756-60. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0615>.
- McLaughlin, Tracey, Li-Fen Liu, Cindy Lamendola, Lei Shen, John Morton, Homero Rivas, Daniel Winer, et al. « T-Cell Profile in Adipose Tissue Is Associated With Insulin Resistance and Systemic Inflammation in Humans ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 34, n° 12 (décembre 2014): 2637-43. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304636>.
- Mebius, Reina E., et Georg Kraal. « Structure and Function of the Spleen ». *Nature Reviews Immunology* 5, n° 8 (août 2005): 606-16. <https://doi.org/10.1038/nr11669>.

Bibliographie

- Meckiff, Benjamin J., Ciro Ramírez-Suástegui, Vicente Fajardo, Serena J. Chee, Anthony Kusnadi, Hayley Simon, Simon Eschweiler, et al. « Imbalance of Regulatory and Cytotoxic SARS-CoV-2-Reactive CD4+ T Cells in COVID-19 ». *Cell* 183, n° 5 (25 novembre 2020): 1340-1353.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.001>.
- Mejia, Pedro, J. Humberto Treviño-Villarreal, Mariana De Niz, Elamaran Meibalan, Alban Longchamp, Justin S. Reynolds, Lindsey B. Turnbull, et al. « Adipose tissue parasite sequestration drives leptin production in mice and correlates with human cerebral malaria ». *Science Advances* 7, n° 13 (24 mars 2021): eabe2484. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abe2484>.
- Menezes dos Reis, Larissa, Marcelo Rodrigues Berçot, Bianca Gazieri Castelucci, Ana Julia Estumano Martins, Gisele Castro, et Pedro M. Moraes-Vieira. « Immunometabolic Signature during Respiratory Viral Infection: A Potential Target for Host-Directed Therapies ». *Viruses* 15, no 2 (13 février 2023): 525. <https://doi.org/10.3390/v15020525>.
- Mestas, Javier, et Christopher C. W. Hughes. « Of Mice and Not Men: Differences between Mouse and Human Immunology ». *The Journal of Immunology* 172, no 5 (1 mars 2004): 2731-38. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.5.2731>.
- Michailidou, Zoi, Mario Gomez-Salazar, et Vasileia Ismini Alexaki. « Innate Immune Cells in the Adipose Tissue in Health and Metabolic Disease ». *Journal of Innate Immunity* 14, n° 1 (2022): 4-30. <https://doi.org/10.1159/000515117>.
- Michel, Grégory, Bernard Ferrua, Thierry Lang, Madhavi P. Maddugoda, Patrick Munro, Christelle Pomares, Emmanuel Lemichez, et Pierre Marty. « Luciferase-Expressing Leishmania Infantum Allows the Monitoring of Amastigote Population Size, In Vivo, Ex Vivo and In Vitro ». *PLOS Neglected Tropical Diseases* 5, n° 9 (13 septembre 2011): e1323. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001323>.
- Michelet, Xavier, Lydia Dyck, Andrew Hogan, Roisin M. Loftus, Danielle Duquette, Kevin Wei, Semir Beyaz, et al. « Metabolic Reprogramming of Natural Killer Cells in Obesity Limits Antitumor Responses ». *Nature Immunology* 19, n° 12 (décembre 2018): 1330-40. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0251-7>.
- Mikeroov, Anatoly N., Mitch White, Kevan Hartshorn, Guirong Wang, et Joanna Floros. « Inhibition of hemagglutination activity of influenza A viruses by SP-A1 and SP-A2 variants expressed in CHO cells ». *Medical microbiology and immunology* 197, n° 1 (mars 2008): 9-12. <https://doi.org/10.1007/s00430-007-0051-4>.
- Mills, Charles D., Kristi Kincaid, Jennifer M. Alt, Michelle J. Heilman, et Annette M. Hill. « M-1/M-2 Macrophages and the Th1/Th2 Paradigm ». *The Journal of Immunology* 164, n° 12 (15 juin 2000): 6166-73. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.12.6166>.
- Milner, J. Justin, Jenny Rebeles, Suraj Dhungana, Delisha A. Stewart, Susan C.J. Sumner, Matthew H. Meyers, Peter Mancuso, et Melinda A. Beck. « Obesity increases mortality and modulates the lung metabolome during pandemic H1N1 influenza virus infection in mice ». *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 194, n° 10 (15 mai 2015): 4846-59. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402295>.

Bibliographie

- Min, Hyeyoung, Encarnacion Montecino-Rodriguez, et Kenneth Dorshkind. « Reduction in the Developmental Potential of Intrathymic T Cell Progenitors with Age1 ». *The Journal of Immunology* 173, n° 1 (1 juillet 2004): 245-50. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.1.245>.
- Minges Wols, Heather A., Kara M. Johnson, Jill A. Ippolito, Shirin Z. Birjandi, Yan Su, Phong T. Le, et Pamela L. Witte. « Migration of Immature and Mature B Cells in the Aged Microenvironment ». *Immunology* 129, n° 2 (2010): 278-90. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03182.x>.
- Minodier, Laetitia, Remi N. Charrel, Pierre-Emmanuel Ceccaldi, Sylvie van der Werf, Thierry Blanchon, Thomas Hanslik, et Alessandra Falchi. « Prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with influenza, clinical significance, and pathophysiology of human influenza viruses in faecal samples: what do we know? » *Virology Journal* 12, n° 1 (12 décembre 2015): 215. <https://doi.org/10.1186/s12985-015-0448-4>.
- Misumi, Ichiro, Joshua Starmer, Toru Uchimura, Melinda A. Beck, Terry Magnuson, et Jason K. Whitmire. « Obesity Expands a Distinct Population of T Cells in Adipose Tissue and Increases Vulnerability to Infection ». *Cell Reports* 27, n° 2 (9 avril 2019): 514-524.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.03.030>.
- Mitchell, E.L., A.T. Davis, K. Brass, M. Dendinger, R. Barner, R. Gharaibeh, A.A. Fodor, et K. Kavanagh. « Reduced intestinal motility, mucosal barrier function, and inflammation in aged monkeys ». *The journal of nutrition, health & aging* 21, n° 4 (2017): 354-61. <https://doi.org/10.1007/s12603-016-0725-y>.
- Mock, D J, F Domurat, N J Roberts, E E Walsh, M R Licht, et P Keng. « Macrophages are required for influenza virus infection of human lymphocytes. » *Journal of Clinical Investigation* 79, n° 2 (février 1987): 620-24.
- Moerman, Elena J., Kui Teng, David A. Lipschitz, et Beata Lecka-Czernik. « Aging activates adipogenic and suppresses osteogenic programs in mesenchymal marrow stroma/stem cells: the role of PPAR- γ 2 transcription factor and TGF- β /BMP signaling pathways ». *Aging cell* 3, n° 6 (décembre 2004): 379-89. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9728.2004.00127.x>.
- Molofsky, Ari B., Jesse C. Nussbaum, Hong-Erh Liang, Steven J. Van Dyken, Laurence E. Cheng, Alexander Mohapatra, Ajay Chawla, et Richard M. Locksley. « Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages ». *Journal of Experimental Medicine* 210, n° 3 (18 février 2013): 535-49. <https://doi.org/10.1084/jem.20121964>.
- Montecino-Rodriguez, Encarnacion, Hyosuk Leathers, et Kenneth Dorshkind. « Identification of a B-1 B-cell-specific progenitor ». *Nature immunology* 7 (1 avril 2006): 293-301. <https://doi.org/10.1038/ni1301>.
- Monto, Arnold S., Stefan Gravenstein, Michael Elliott, Michael Colopy, et Jo Schweinle. « Clinical Signs and Symptoms Predicting Influenza Infection ». *Archives of Internal Medicine* 160, n° 21 (27 novembre 2000): 3243-47. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.21.3243>.

Bibliographie

- Moreno, María, Josep Puig, Marta Serrano, José María Moreno-Navarrete, Francisco Ortega, Wifredo Ricart, et Jose Manuel Fernandez-Real. « Circulating Tryptase as a Marker for Subclinical Atherosclerosis in Obese Subjects ». *PLOS ONE* 9, n° 5 (15 mai 2014): e97014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097014>.
- Morens, David M., Jeffery K. Taubenberger, et Anthony S. Fauci. « Predominant Role of Bacterial Pneumonia as a Cause of Death in Pandemic Influenza: Implications for Pandemic Influenza Preparedness ». *The Journal of infectious diseases* 198, n° 7 (1 octobre 2008): 962-70. <https://doi.org/10.1086/591708>.
- Mori, Isamu, Takayuki Komatsu, Kenji Takeuchi, Kazuya Nakakuki, Masakatsu Sudo, et Yoshinobu Kimura. « Viremia induced by influenza virus ». *Microbial Pathogenesis* 19, n° 4 (1 octobre 1995): 237-44. [https://doi.org/10.1016/S0882-4010\(95\)90290-2](https://doi.org/10.1016/S0882-4010(95)90290-2).
- Mori, Marcelo A., Prashant Raghavan, Thomas Thomou, Jeremie Boucher, Stacey Robida-Stubbs, Yazmin Macotela, Steven J. Russell, James L. Kirkland, T. Keith Blackwell, et C. Ronald Kahn. « Role of microRNA Processing in Adipose Tissue in Stress Defense and Longevity ». *Cell metabolism* 16, n° 3 (5 septembre 2012): 336-47. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.07.017>.
- Mori, Marcelo A., Thomas Thomou, Jeremie Boucher, Kevin Y. Lee, Susanna Lallukka, Jason K. Kim, Martin Torriani, et al. « Altered miRNA processing disrupts brown/white adipocyte determination and associates with lipodystrophy ». *The Journal of Clinical Investigation* 124, n° 8 (1 août 2014): 3339-51. <https://doi.org/10.1172/JCI73468>.
- Moriyama, Miyu, Takumi Koshiba, et Takeshi Ichinohe. « Influenza A Virus M2 Protein Triggers Mitochondrial DNA-Mediated Antiviral Immune Responses ». *Nature Communications* 10, n° 1 (11 octobre 2019): 4624. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12632-5>.
- Morrison, Sean J., Antoni M. Wandycz, Koichi Akashi, Amiela Globerson, et Irving L. Weissman. « The Aging of Hematopoietic Stem Cells ». *Nature Medicine* 2, n° 9 (septembre 1996): 1011-16. <https://doi.org/10.1038/nm0996-1011>.
- Morrioni, Manrico, Antonio Giordano, Maria Cristina Zingaretti, Romina Boiani, Rita De Matteis, Barbara B. Kahn, Enzo Nisoli, et al. « Reversible transdifferentiation of secretory epithelial cells into adipocytes in the mammary gland ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101, n° 48 (30 novembre 2004): 16801-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407647101>.
- Moser, Joe-Ann S., Arturo Galindo-Fraga, Ana A. Ortiz-Hernández, Wenjuan Gu, Sally Hunsberger, Juan-Francisco Galán-Herrera, María Lourdes Guerrero, Guillermo M. Ruiz-Palacios, John H. Beigel, et The La Red ILI 002 Study Group. « Underweight, Overweight, and Obesity as Independent Risk Factors for Hospitalization in Adults and Children from Influenza and Other Respiratory Viruses ». *Influenza and Other Respiratory Viruses* 13, n° 1 (2019): 3-9. <https://doi.org/10.1111/irv.12618>.
- Mowat, Allan McI. « Anatomical Basis of Tolerance and Immunity to Intestinal Antigens ». *Nature Reviews Immunology* 3, n° 4 (avril 2003): 331-41. <https://doi.org/10.1038/nri1057>.

Bibliographie

- Mraz, Milos, et Martin Haluzik. « The Role of Adipose Tissue Immune Cells in Obesity and Low-Grade Inflammation ». *Journal of Endocrinology* 222, n° 3 (1 septembre 2014): R113-27. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0283>.
- Mueller, Amber L., Maeve S. McNamara, et David A. Sinclair. « Why does COVID-19 disproportionately affect older people? » *Aging (Albany NY)* 12, n° 10 (29 mai 2020): 9959-81. <https://doi.org/10.18632/aging.103344>.
- Müller, Janis A., Rüdiger Groß, Carina Conzelmann, Jana Krüger, Uta Merle, Johannes Steinhart, Tatjana Weil, et al. « SARS-CoV-2 Infects and Replicates in Cells of the Human Endocrine and Exocrine Pancreas ». *Nature Metabolism* 3, n° 2 (février 2021): 149-65. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00347-1>.
- Muramoto, Yukiko, Hiroichi Ozaki, Ayato Takada, Chun-Ho Park, Yuji Sunden, Takashi Umemura, Yoshihiro Kawaoka, Haruo Matsuda, et Hiroshi Kida. « Highly Pathogenic H5N1 Influenza Virus Causes Coagulopathy in Chickens ». *Microbiology and Immunology* 50, n° 1 (2006): 73-81. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2006.tb03764.x>.
- Murano, I., G. Barbatelli, V. Parisani, C. Latini, G. Muzzonigro, M. Castellucci, et S. Cinti. « Dead Adipocytes, Detected as Crown-like Structures, Are Prevalent in Visceral Fat Depots of Genetically Obese Mice ». *Journal of Lipid Research* 49, n° 7 (1 juillet 2008): 1562-68. <https://doi.org/10.1194/jlr.M800019-JLR200>.
- Nagajyothi, Fnu, Mahalia S. Desruisseaux, Fabiana S. Machado, Rajendra Upadhyia, Dazhi Zhao, Gary J. Schwartz, Mauro M. Teixeira, et al. « Response of Adipose Tissue to Early Infection With *Trypanosoma cruzi* (Brazil Strain) ». *The Journal of Infectious Diseases* 205, n° 5 (1 mars 2012): 830-40. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir840>.
- Nagpal, Ravinder, Rabina Mainali, Shokouh Ahmadi, Shaohua Wang, Ria Singh, Kylie Kavanagh, Dalane W. Kitzman, Almagul Kushugulova, Francesco Marotta, et Hariom Yadav. « Gut Microbiome and Aging: Physiological and Mechanistic Insights ». *Nutrition and Healthy Aging* 4, n° 4 (1 janvier 2018): 267-85. <https://doi.org/10.3233/NHA-170030>.
- Najjar-Debbiny, Ronza, Naomi Gronich, Gabriel Weber, Johad Khoury, Maisam Amar, Nili Stein, Lee Hilary Goldstein, et Walid Saliba. « Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients ». *Clinical Infectious Diseases* 76, n° 3 (1 février 2023): e342-49. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac443>.
- Nakaya, Helder I., Thomas Hagan, Sai S. Duraisingham, Eva K. Lee, Marcin Kwissa, Nadine Roupheal, Daniela Frasca, et al. « Systems Analysis of Immunity to Influenza Vaccination across Multiple Years and in Diverse Populations Reveals Shared Molecular Signatures ». *Immunity* 43, n° 6 (15 décembre 2015): 1186-98. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.11.012>.
- Nashed, Lydia, Jyoti Mani, Sahel Hazrati, David B Stern, Poorani Subramanian, Lisa Mattei, Kyle Bittinger, et al. « Gut microbiota changes are detected in asymptomatic very young children with SARS-CoV-2 infection ». *Gut* 71, n° 11 (novembre 2022): 2371-73. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326599>.
- Nauseef, William M., et Niels Borregaard. « Neutrophils at Work ». *Nature Immunology* 15, n° 7 (juillet 2014): 602-11. <https://doi.org/10.1038/ni.2921>.

Bibliographie

- Naveiras, Olaia, Valentina Nardi, Pamela L. Wenzel, Frederic Fahey, et George Q. Daley. « Bone Marrow Adipocytes as Negative Regulators of the Hematopoietic Microenvironment ». *Nature* 460, n° 7252 (7 juillet 2009): 259. <https://doi.org/10.1038/nature08099>.
- Nedergaard, Jan, Tore Bengtsson, et Barbara Cannon. « Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans ». *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 293, n° 2 (août 2007): E444-52. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00691.2006>.
- Nedergaard, Jan, Valeria Golozoubova, Anita Matthias, Abolfazl Asadi, Anders Jacobsson, et Barbara Cannon. « UCP1: The Only Protein Able to Mediate Adaptive Non-Shivering Thermogenesis and Metabolic Inefficiency ». *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics* 1504, n° 1 (1 mars 2001): 82-106. [https://doi.org/10.1016/S0005-2728\(00\)00247-4](https://doi.org/10.1016/S0005-2728(00)00247-4).
- Neumann, Gabriele, Mark T. Hughes, et Yoshihiro Kawaoka. « Influenza A virus NS2 protein mediates vRNP nuclear export through NES-independent interaction with hCRM1 ». *The EMBO Journal* 19, n° 24 (15 décembre 2000): 6751-58. <https://doi.org/10.1093/emboj/19.24.6751>.
- Neyrolles, Olivier, Rogelio Hernández-Pando, France Pietri-Rouxel, Paul Fornès, Ludovic Tailleux, Jorge Alberto Barrios Payán, Elisabeth Pivert, et al. « Is Adipose Tissue a Place for Mycobacterium Tuberculosis Persistence? » *PLOS ONE* 1, n° 1 (20 décembre 2006): e43. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.000043>.
- Ng, Y. P., S. M. Y. Lee, T. K. W. Cheung, J. M. Nicholls, J. S. M. Peiris, et N. Y. Ip. « Avian Influenza H5N1 Virus Induces Cytopathy and Proinflammatory Cytokine Responses in Human Astrocytic and Neuronal Cell Lines ». *Neuroscience* 168, n° 3 (14 juillet 2010): 613-23. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.04.013>.
- Ng, Y. P., T. F. Yip, J. S. Malik Peiris, Nancy Y. Ip, et Suki M. Y. Lee. « Avian influenza A H7N9 virus infects human astrocytes and neuronal cells and induces inflammatory immune responses ». *Journal of Neurovirology* 24, n° 6 (2018): 752-60. <https://doi.org/10.1007/s13365-018-0659-8>.
- Nguyen, Linh, Kelli A. McCord, Duong T. Bui, Kim M. Bouwman, Elena N. Kitova, Mohamed Elaish, Dhanraj Kumawat, et al. « Sialic Acid-Containing Glycolipids Mediate Binding and Viral Entry of SARS-CoV-2 ». *Nature Chemical Biology* 18, no 1 (janvier 2022): 81-90. <https://doi.org/10.1038/s41589-021-00924-1>.
- Nguyen, MyTrang, Amy J. Pace, et Beverly H. Koller. « Age-Induced Reprogramming of Mast Cell Degranulation¹ ». *The Journal of Immunology* 175, n° 9 (1 novembre 2005): 5701-7. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.9.5701>.
- Nguyen, Thi Mong Diep. « Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology ». *International Journal of Preventive Medicine* 11 (3 septembre 2020): 136. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_193_20.

Bibliographie

- Nguyen, Yann, Adrien Flahault, Nathalie Chavarot, Cléa Melenotte, Morgane Cheminant, Paul Deschamps, Nicolas Carlier, et al. « Pre-exposure prophylaxis with tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) for COVID-19 among 1112 severely immunocompromised patients ». *Clinical Microbiology and Infection* 28, n° 12 (décembre 2022): 1654.e1-1654.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.07.015>.
- Nikolich-Žugich, Janko. « Ageing and Life-Long Maintenance of T-Cell Subsets in the Face of Latent Persistent Infections ». *Nature Reviews Immunology* 8, n° 7 (juillet 2008): 512-22. <https://doi.org/10.1038/nri2318>.
- Nilsson, Alexandra Rundberg, Shamit Soneji, Sofia Adolfsson, David Bryder, et Cornelis Jan Pronk. « Human and Murine Hematopoietic Stem Cell Aging Is Associated with Functional Impairments and Intrinsic Megakaryocytic/Erythroid Bias ». *PLOS ONE* 11, n° 7 (1 juillet 2016): e0158369. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158369>.
- Nishimura, Hidekazu, Shigeyuki Itamura, Takuya Iwasaki, Takako Kawabuchi-Kurata, et Masato Tashiro. « Characterization of human influenza A (H5N1) virus infection in mice: Neuro-, pneumo- and adipotropic infection ». *The Journal of general virology* 81 (1 novembre 2000): 2503-10. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-82-4-971>.
- Nishimura, Satoshi, Ichiro Manabe, Mika Nagasaki, Koji Eto, Hiroshi Yamashita, Mitsuru Ohsugi, Makoto Otsu, et al. « CD8+ Effector T Cells Contribute to Macrophage Recruitment and Adipose Tissue Inflammation in Obesity ». *Nature Medicine* 15, n° 8 (août 2009): 914-20. <https://doi.org/10.1038/nm.1964>.
- Nishimura, Satoshi, Ichiro Manabe, Satoshi Takaki, Mika Nagasaki, Makoto Otsu, Hiroshi Yamashita, Junichi Sugita, et al. « Adipose Natural Regulatory B Cells Negatively Control Adipose Tissue Inflammation ». *Cell Metabolism* 18, n° 5 (novembre 2013): 759-66. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.09.017>.
- Noda, Takeshi. « Native Morphology of Influenza Virions ». *Frontiers in Microbiology* 2 (3 janvier 2012): 269. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00269>.
- Nogusa, Shoko, Barry W. Ritz, Sadik H. Kassim, Stephen R. Jennings, et Elizabeth M. Gardner. « Characterization of Age-Related Changes in Natural Killer Cells during Primary Influenza Infection in Mice ». *Mechanisms of Ageing and Development* 129, n° 4 (avril 2008): 223-30. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2008.01.003>.
- Nomiyama, Takashi, Diego Perez-Tilve, Daisuke Ogawa, Florence Gizard, Yue Zhao, Elizabeth B. Heywood, Karrie L. Jones, et al. « Osteopontin Mediates Obesity-Induced Adipose Tissue Macrophage Infiltration and Insulin Resistance in Mice ». *The Journal of Clinical Investigation* 117, n° 10 (1 octobre 2007): 2877-88. <https://doi.org/10.1172/JCI31986>.
- North, Brian J., et David A. Sinclair. « The Intersection Between Aging and Cardiovascular Disease ». *Circulation Research* 110, n° 8 (13 avril 2012): 1097-1108. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.246876>.

Bibliographie

- Novak, J., J. Dobrovolny, L. Novakova, et T. Kozak. « The Decrease in Number and Change in Phenotype of Mucosal-Associated Invariant T Cells in the Elderly and Differences in Men and Women of Reproductive Age ». *Scandinavian Journal of Immunology* 80, n° 4 (2014): 271-75. <https://doi.org/10.1111/sji.12193>.
- Oates, T. C. L., P. L. Moura, S. J. Cross, K. Roberts, H. E. Baum, K. L. Haydn-Smith, M. C. Wilson, K. J. Heesom, C. E. Severn, et A. M. Toye. « Characterizing the Polarization Continuum of Macrophage Subtypes M1, M2a and M2c ». *bioRxiv*, 30 juin 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.06.13.495868>.
- O'Brien, Kevin B., Peter Vogel, Susu Duan, Elena A. Govorkova, Richard J. Webby, Jonathan A. McCullers, et Stacey Schultz-Cherry. « Impaired Wound Healing Predisposes Obese Mice to Severe Influenza Virus Infection ». *The Journal of Infectious Diseases* 205, no 2 (15 janvier 2012): 252-61. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir729>.
- O'Brien, Meagan P., Eduardo Forleo-Neto, Bret J. Musser, Flonza Isa, Kuo-Chen Chan, Neena Sarkar, Katharine J. Bar, et al. « Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19 ». *New England Journal of Medicine* 385, n° 13 (23 septembre 2021): 1184-95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109682>.
- O'Driscoll, Megan, Gabriel Ribeiro Dos Santos, Lin Wang, Derek A. T. Cummings, Andrew S. Azman, Juliette Paireau, Arnaud Fontanet, Simon Cauchemez, et Henrik Salje. « Age-Specific Mortality and Immunity Patterns of SARS-CoV-2 ». *Nature* 590, n° 7844 (février 2021): 140-45. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2918-0>.
- Ogata, K, E An, Y Shioi, K Nakamura, S Luo, N Yokose, S Minami, et K Dan. « Association between natural killer cell activity and infection in immunologically normal elderly people ». *Clinical and Experimental Immunology* 124, n° 3 (juin 2001): 392-97. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2001.01571.x>.
- Ohashi, Koji, Jennifer L. Parker, Noriyuki Ouchi, Akiko Higuchi, Joseph A. Vita, Noyan Gokce, Anette Amstrup Pedersen, et al. « Adiponectin Promotes Macrophage Polarization toward an Anti-Inflammatory Phenotype * ». *Journal of Biological Chemistry* 285, n° 9 (26 février 2010): 6153-60. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.088708>.
- Okla, Meshail, Jiyoung Kim, Karsten Koehler, et Soonkyu Chung. « Dietary Factors Promoting Brown and Beige Fat Development and Thermogenesis¹² ». *Advances in Nutrition* 8, n° 3 (5 mai 2017): 473-83. <https://doi.org/10.3945/advances.n.116.014332>.
- Olguín-Martínez, Enrique, Ofelia Muñoz-Paleta, Blanca E. Ruiz-Medina, Jose Luis Ramos-Balderas, Ileana Licona-Limón, et Paula Licona-Limón. « IL-33 and the PKA Pathway Regulate ILC2 Populations Expressing IL-9 and ST2 ». *Frontiers in Immunology* 13 (30 mai 2022): 787713. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.787713>.
- O'Neill, Luke A. J., Rigel J. Kishton, et Jeff Rathmell. « A guide to immunometabolism for immunologists ». *Nature reviews. Immunology* 16, no 9 (septembre 2016): 553-65. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.70>.

Bibliographie

- Onodera, Toshiharu, Atsunori Fukuhara, Myoung Ho Jang, Jihoon Shin, Keita Aoi, Junichi Kikuta, Michio Otsuki, Masaru Ishii, et Ichiro Shimomura. « Adipose Tissue Macrophages Induce PPAR γ -High FOXP3⁺ Regulatory T Cells ». *Scientific Reports* 5, no 1 (19 novembre 2015): 16801. <https://doi.org/10.1038/srep16801>.
- Oseghale, Osezua, Stella Liong, Madison Coward-Smith, Eunice E. To, Jonathan R. Erlich, Raymond Luong, Felicia Liong, et al. « Influenza A Virus Elicits Peri-Vascular Adipose Tissue Inflammation and Vascular Dysfunction of the Aorta in Pregnant Mice ». *PLOS Pathogens* 18, n° 8 (5 août 2022b): e1010703. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010703>.
- Oseghale, Osezua, Ross Vlahos, John J. O'Leary, Robert D. Brooks, Doug A. Brooks, Stella Liong, et Stavros Selemidis. « Influenza Virus Infection during Pregnancy as a Trigger of Acute and Chronic Complications ». *Viruses* 14, n° 12 (7 décembre 2022a): 2729. <https://doi.org/10.3390/v14122729>.
- Osterrieder, Nikolaus, Luca D. Bertzbach, Kristina Dietert, Azza Abdelgawad, Daria Vladimirova, Dusan Kunec, Donata Hoffmann, Martin Beer, Achim D. Gruber, et Jakob Trimpert. « Age-Dependent Progression of SARS-CoV-2 Infection in Syrian Hamsters ». *Viruses* 12, n° 7 (20 juillet 2020): 779. <https://doi.org/10.3390/v12070779>.
- O'Sullivan, Timothy E., Moritz Rapp, Xiyang Fan, Orr-El Weizman, Priya Bhardwaj, Nicholas M. Adams, Thierry Walzer, Andrew J. Dannenberg, et Joseph C. Sun. « Adipose-resident group 1 innate lymphoid cells promote obesity-associated insulin resistance ». *Immunity* 45, n° 2 (16 août 2016): 428-41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.06.016>.
- Ou, Min-Yi, Hao Zhang, Poh-Ching Tan, Shuang-Bai Zhou, et Qing-Feng Li. « Adipose Tissue Aging: Mechanisms and Therapeutic Implications ». *Cell Death & Disease* 13, n° 4 (4 avril 2022): 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04752-6>.
- Paget, Christophe, Stoyan Ivanov, Josette Fontaine, Joelle Renneson, Fany Blanc, Muriel Pichavant, Laure Dumoutier, et al. « Interleukin-22 Is Produced by Invariant Natural Killer T Lymphocytes during Influenza A Virus Infection ». *The Journal of Biological Chemistry* 287, n° 12 (16 mars 2012): 8816-29. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.304758>.
- Palmer, Allyson K., et James L. Kirkland. « Aging and Adipose Tissue: Potential Interventions for Diabetes and Regenerative Medicine ». *Experimental Gerontology*, Perspectives in Aging: Mechanisms Nutritional Interventions, 86 (15 décembre 2016): 97-105. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.02.013>.
- Pan, Ruping, Xiaohua Zhu, Pema Maretich, et Yong Chen. « Combating Obesity With Thermogenic Fat: Current Challenges and Advancements ». *Frontiers in Endocrinology* 11 (2020). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.00185>.
- Parackova, Zuzana, Irena Zentsova, Marketa Bloomfield, Petra Vrabцова, Jitka Smetanova, Adam Klocperk, Grigorij Mesežnikov, Luis Fernando Casas Mendez, Tomas Vymazal, et Anna Sediva. « Disharmonic Inflammatory Signatures in COVID-19: Augmented Neutrophils' but Impaired Monocytes' and Dendritic Cells' Responsiveness ». *Cells* 9, n° 10 (29 septembre 2020): 2206. <https://doi.org/10.3390/cells9102206>.

Bibliographie

- Parrish, Nikki M., James D. Dick, et William R. Bishai. « Mechanisms of Latency in Mycobacterium Tuberculosis ». *Trends in Microbiology* 6, n° 3 (1 mars 1998): 107-12. [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(98\)01216-5](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(98)01216-5).
- Pasarica, Magdalena, Andrew C. Shin, Minghuan Yu, Hui-Mei Ou Yang, Miloni Rathod, K.-L. Catherine Jen, Sheba MohanKumar, Puliur S. MohanKumar, Nathan Markward, et Nikhil V. Dhurandhar. « Human Adenovirus 36 Induces Adiposity, Increases Insulin Sensitivity, and Alters Hypothalamic Monoamines in Rats ». *Obesity (Silver Spring, Md.)* 14, no 11 (novembre 2006): 1905-13. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.222>.
- Patel, Rikin, Mohamad Kaki, Venkat S. Potluri, Payal Kahar, et Deepesh Khanna. « A comprehensive review of SARS-CoV-2 vaccines: Pfizer, Moderna & Johnson & Johnson ». *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 18, n° 1 (s. d.): 2002083. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.2002083>.
- Pattarabanjird, Tanyaporn, Cynthia Li, et Coleen McNamara. « B Cells in Atherosclerosis: Mechanisms and Potential Clinical Applications ». *JACC: Basic to Translational Science* 6, n° 6 (1 juin 2021): 546-63. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.01.006>.
- Pavlovic, J, O Haller, et P Staeheli. « Human and mouse Mx proteins inhibit different steps of the influenza virus multiplication cycle. » *Journal of Virology* 66, n° 4 (avril 1992): 2564-69.
- Peci, Flavia, Linde Dekker, Anna Pagliaro, Ruben van Boxtel, Stefan Nierkens, et Mirjam Belderbos. « The Cellular Composition and Function of the Bone Marrow Niche after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation ». *Bone Marrow Transplantation* 57, n° 9 (septembre 2022): 1357-64. <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01728-0>.
- Pejler, Gunnar, Elin Rönnerberg, Ida Waern, et Sara Wernersson. « Mast cell proteases: multifaceted regulators of inflammatory disease ». *Blood* 115, n° 24 (17 juin 2010): 4981-90. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-257287>.
- Pellicci, Daniel G., et Adam P. Uldrich. « Unappreciated Diversity within the Pool of CD1d-Restricted T Cells ». *Seminars in Cell & Developmental Biology*, SI: Antigen presentation, 84 (1 décembre 2018): 42-47. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.11.031>.
- Petitjean, Simon J. L., Wenzhang Chen, Melanie Koehler, Ravikumar Jimmidi, Jinsung Yang, Danahe Mohammed, Blinera Juniku, et al. « Multivalent 9-O-Acetylated-Sialic Acid Glycoclusters as Potent Inhibitors for SARS-CoV-2 Infection ». *Nature Communications* 13, no 1 (10 mai 2022): 2564. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30313-8>.
- Perez-Bermejo, Juan A., Serah Kang, Sarah J. Rockwood, Camille R. Simoneau, David A. Joy, Ana C. Silva, Gokul N. Ramadoss, et al. « SARS-CoV-2 infection of human iPSC-derived cardiac cells reflects cytopathic features in hearts of patients with COVID-19 ». *Science Translational Medicine* 13, n° 590 (21 avril 2021): eabf7872. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abf7872>.
- Pfaender, Stephanie, Katrina B. Mar, Eleftherios Michailidis, Annika Kratzel, Ian N. Boys, Philip V'kovski, Wenchun Fan, et al. « LY6E Impairs Coronavirus Fusion and Confers Immune Control of Viral Disease ». *Nature Microbiology* 5, n° 11 (novembre 2020): 1330-39. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0769-y>.

Bibliographie

- Picó, Catalina, Mariona Palou, Catalina Amadora Pomar, Ana María Rodríguez, et Andreu Palou. « Leptin as a key regulator of the adipose organ ». *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 23, n° 1 (2022): 13-30. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09687-5>.
- Pietsch, J., A. Batra, T. Stroh, I. Fedke, R. Glaubien, B. Okur, M. Zeitz, et B. Siegmund. « Toll-like Receptor Expression and Response to Specific Stimulation in Adipocytes and Preadipocytes: On the Role of Fat in Inflammation ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1072 (août 2006): 407-9. <https://doi.org/10.1196/annals.1326.021>.
- Pijls, Bart G, Shahab Jolani, Anique Atherley, Raissa T Derckx, Janna I R Dijkstra, Gregor H L Franssen, Stevie Hendriks, et al. « Demographic Risk Factors for COVID-19 Infection, Severity, ICU Admission and Death: A Meta-Analysis of 59 Studies ». *BMJ Open* 11, n° 1 (janvier 2021): e044640. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044640>.
- Pillay, Janesh, Vera M. Kamp, Els van Hoffen, Tjaakje Visser, Tamar Tak, Jan-Willem Lammers, Laurien H. Ulfman, Luke P. Leenen, Peter Pickkers, et Leo Koenderman. « A Subset of Neutrophils in Human Systemic Inflammation Inhibits T Cell Responses through Mac-1 ». *The Journal of Clinical Investigation* 122, n° 1 (3 janvier 2012): 327-36. <https://doi.org/10.1172/JCI57990>.
- Plant, Ewan P., Zhiping Ye, Ewan P. Plant, et Zhiping Ye. « Gene Constellation of Influenza Vaccine Seed Viruses ». In *Current Issues in Molecular Virology - Viral Genetics and Biotechnological Applications*. IntechOpen, 2013. <https://doi.org/10.5772/55289>.
- Ponterio, E., R. Cangemi, S. Mariani, G. Casella, A. De Cesare, F. M. Trovato, A. Garozzo, et L. Gnessi. « Adenovirus 36 DNA in Human Adipose Tissue ». *International Journal of Obesity* 39, n° 12 (décembre 2015): 1761-64. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.163>.
- Pou, Karla M., Joseph M. Massaro, Udo Hoffmann, Ramachandran S. Vasam, Pal Maurovich-Horvat, Martin G. Larson, John F. Keaney, et al. « Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Volumes Are Cross-Sectionally Related to Markers of Inflammation and Oxidative Stress ». *Circulation* 116, n° 11 (11 septembre 2007): 1234-41. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.710509>.
- Price, P., K. S. Eddy, J. M. Papadimitriou, T. A. Robertson, et G. R. Shellam. « Cytomegalovirus infection of adipose tissues induces steatitis in adult mice. » *International Journal of Experimental Pathology* 71, n° 4 (août 1990): 557-71.
- Puelles, Victor G., Marc Lütgehetmann, Maja T. Lindenmeyer, Jan P. Sperhake, Milagros N. Wong, Lena Allweiss, Silvia Chilla, et al. « Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2 ». *New England Journal of Medicine* 383, n° 6 (6 août 2020): 590-92. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>.
- Pulendran, Bali, et Mohan S. Maddur. « Innate Immune Sensing and Response to Influenza ». *Influenza Pathogenesis and Control - Volume II* 386 (31 juillet 2014): 23-71. https://doi.org/10.1007/82_2014_405.

Bibliographie

- Radoshevich, Lilliana, et Pascale Cossart. « *Listeria Monocytogenes*: Towards a Complete Picture of Its Physiology and Pathogenesis ». *Nature Reviews. Microbiology* 16, n° 1 (janvier 2018): 32-46. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.126>.
- Raguso, Comasia Addolorata, Ursula Kyle, Michel Picard Kossovsky, Catherine Roynette, Ariane Paoloni-Giacobino, Didier Hans, Laurence Genton, et Claude Pichard. « A 3-Year Longitudinal Study on Body Composition Changes in the Elderly: Role of Physical Exercise ». *Clinical Nutrition* 25, n° 4 (1 août 2006): 573-80. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2005.10.013>.
- Rajsfus, Bia Francis, Ronaldo Mohana-Borges, et Diego Allonso. « Diabetogenic viruses: linking viruses to diabetes mellitus ». *Heliyon* 9, no 4 (1 avril 2023): e15021. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15021>.
- Raoult, D., T. J. Marrie, et J. L. Mege. « Natural History and Pathophysiology of Q Fever ». *The Lancet Infectious Diseases* 5, n° 4 (1 avril 2005): 219-26. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70052-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70052-9).
- Raoult, Didier, et Veronique Roux. « The Body Louse as a Vector of Reemerging Human Diseases ». *Clinical Infectious Diseases* 29, n° 4 (octobre 1999): 888-911. <https://doi.org/10.1086/520454>.
- Reading, Patrick C., Joanna L. Miller, et E. Margot Anders. « Involvement of the Mannose Receptor in Infection of Macrophages by Influenza Virus ». *Journal of Virology* 74, n° 11 (juin 2000): 5190-97.
- Reiterer, Moritz, Mangala Rajan, Nicolás Gómez-Banoy, Jennifer D. Lau, Luis G. Gomez-Escobar, Lunkun Ma, Ankit Gilani, et al. « Hyperglycemia in acute COVID-19 is characterized by insulin resistance and adipose tissue infectivity by SARS-CoV-2 ». *Cell Metabolism* 33, n° 11 (2 novembre 2021): 2174-2188.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.09.009>.
- Ren, Xianwen, Wen Wen, Xiaoying Fan, Wenhong Hou, Bin Su, Pengfei Cai, Jiasheng Li, et al. « COVID-19 Immune Features Revealed by a Large-Scale Single-Cell Transcriptome Atlas ». *Cell* 184, n° 7 (avril 2021a): 1895-1913.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.053>.
- Ren, Zhigang, Haiyu Wang, Guangying Cui, Haifeng Lu, Ling Wang, Hong Luo, Xinhua Chen, et al. « Alterations in the human oral and gut microbiomes and lipidomics in COVID-19 ». *Gut* 70, n° 7 (juillet 2021b): 1253-65. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323826>.
- Renia, Laurent, Yun Shan Goh, Angeline Rouers, Nina Le Bert, Wan Ni Chia, Jean-Marc Chavatte, Siew-Wai Fong, et al. « Lower Vaccine-Acquired Immunity in the Elderly Population Following Two-Dose BNT162b2 Vaccination Is Alleviated by a Third Vaccine Dose ». *Nature Communications* 13, n° 1 (8 août 2022): 4615. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32312-1>.
- Renshaw, Mary, Julie Rockwell, Carrie Engleman, Andrew Gewirtz, Jacqueline Katz, et Suryaprakash Sambhara. « Cutting Edge: Impaired Toll-Like Receptor Expression and Function in Aging ». *The Journal of Immunology* 169, n° 9 (1 novembre 2002): 4697-4701. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.9.4697>.

Bibliographie

- Revelo, Xavier S., Magar Ghazarian, Melissa Hui Yen Chng, Helen Luck, Justin H. Kim, Kejing Zeng, Sally Y. Shi, et al. « Nucleic Acid-Targeting Pathways Promote Inflammation in Obesity-Related Insulin Resistance ». *Cell Reports* 16, n° 3 (19 juillet 2016): 717-30. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.06.024>
- Reyes-Farias, Marjorie, Julia Fos-Domenech, Dolors Serra, Laura Herrero, et David Sánchez-Infantes. « White Adipose Tissue Dysfunction in Obesity and Aging ». *Biochemical Pharmacology* 192 (1 octobre 2021): 114723. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114723>.
- Richard, Mathilde, Judith M. A. van den Brand, Theo M. Bestebroer, Pascal Lexmond, Dennis de Meulder, Ron A. M. Fouchier, Anice C. Lowen, et Sander Herfst. « Influenza A viruses are transmitted via the air from the nasal respiratory epithelium of ferrets ». *Nature Communications* 11 (7 février 2020): 766. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14626-0>.
- Richner, Justin M., Grzegorz B. Gmyrek, Jennifer Govero, Yizheng Tu, Gerritje J. W. van der Windt, Talibah U. Metcalf, Elias K. Haddad, Johannes Textor, Mark J. Miller, et Michael S. Diamond. « Age-Dependent Cell Trafficking Defects in Draining Lymph Nodes Impair Adaptive Immunity and Control of West Nile Virus Infection ». *PLOS Pathogens* 11, n° 7 (23 juillet 2015): e1005027. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005027>.
- Richter, Felix Clemens, Sandrine Obba, et Anna Katharina Simon. « Local exchange of metabolites shapes immunity ». *Immunology* 155, no 3 (novembre 2018): 309-19. <https://doi.org/10.1111/imm.12978>.
- Robertson, J. S., M. Schubert, et R. A. Lazzarini. « Polyadenylation Sites for Influenza Virus mRNA. » *Journal of Virology* 38, n° 1 (avril 1981): 157. <https://doi.org/10.1128/jvi.38.1.157-163.1981>.
- Rodrigues, Tamara S., Keyla S.G. de Sá, Adriene Y. Ishimoto, Amanda Becerra, Samuel Oliveira, Leticia Almeida, Augusto V. Gonçalves, et al. « Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients ». *Journal of Experimental Medicine* 218, n° 3 (24 novembre 2020): e20201707. <https://doi.org/10.1084/jem.20201707>.
- Rogers, Nicole H., Alejandro Landa, Seongjoon Park, et Roy G. Smith. « Aging Leads to a Programmed Loss of Brown Adipocytes in Murine Subcutaneous White Adipose Tissue ». *Aging Cell* 11, n° 6 (2012): 1074-83. <https://doi.org/10.1111/accel.12010>.
- Rosa Mesquita, Rodrigo da, Luiz Carlos Francelino Silva Junior, Fernanda Mayara Santos Santana, Tatiana Farias de Oliveira, Rafaela Campos Alcântara, Gabriel Monteiro Arnozo, Etvaldo Rodrigues da Silva Filho, et al. « Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review ». *Wiener Klinische Wochenschrift* 133, n° 7-8 (2021): 377-82. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01760-4>.
- Rosales, Carlos. « Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types? » *Frontiers in Physiology* 9 (2018). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2018.00113>.

Bibliographie

- Rosen, Evan D., et Bruce M. Spiegelman. « Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis ». *Nature* 444, n° 7121 (14 décembre 2006): 847-53. <https://doi.org/10.1038/nature05483>.
- Rosito, Guido A., Joseph M. Massaro, Udo Hoffmann, Frederick L. Ruberg, Amir A. Mahabadi, Ramachandran S. Vasan, Christopher J. O'Donnell, et Caroline S. Fox. « Pericardial Fat, Visceral Abdominal Fat, Cardiovascular Disease Risk Factors, and Vascular Calcification in a Community-Based Sample ». *Circulation* 117, n° 5 (5 février 2008): 605-13. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743062>.
- Rossi, Derrick J., David Bryder, Jacob M. Zahn, Henrik Ahlenius, Rebecca Sonu, Amy J. Wagers, et Irving L. Weissman. « Cell intrinsic alterations underlie hematopoietic stem cell aging ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102, n° 26 (28 juin 2005): 9194-99. <https://doi.org/10.1073/pnas.0503280102>.
- Rothberg, Michael B., et Sarah D. Haessler. « Complications of Seasonal and Pandemic Influenza ». *Critical Care Medicine* 38 (avril 2010): e91. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181c92eeb>.
- Rui, Liangyou. « BROWN AND BEIGE ADIPOSE TISSUES IN HEALTH AND DISEASE ». *Comprehensive Physiology* 7, n° 4 (12 septembre 2017): 1281-1306. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170001>.
- Rui, Yajuan, Jiaming Su, Si Shen, Ying Hu, Dingbo Huang, Wenwen Zheng, Meng Lou, et al. « Unique and Complementary Suppression of cGAS-STING and RNA Sensing- Triggered Innate Immune Responses by SARS-CoV-2 Proteins ». *Signal Transduction and Targeted Therapy* 6, n° 1 (15 mars 2021): 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00515-5>.
- Rutkowski, Joseph M., Jennifer H. Stern, et Philipp E. Scherer. « The cell biology of fat expansion ». *The Journal of Cell Biology* 208, n° 5 (2 mars 2015): 501-12. <https://doi.org/10.1083/jcb.201409063>.
- Rydzynski Moderbacher, Carolyn, Sydney I. Ramirez, Jennifer M. Dan, Alba Grifoni, Kathryn M. Hastie, Daniela Weiskopf, Simon Belanger, et al. « Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity ». *Cell* 183, n° 4 (novembre 2020): 996-1012.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.038>.
- Sabbatini, Maurizio, Elisa Bona, Giorgia Novello, Mario Migliario, et Filippo Renò. « Aging Hampers Neutrophil Extracellular Traps (NETs) Efficacy ». *Aging Clinical and Experimental Research* 34, n° 10 (octobre 2022): 2345-53. <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02201-0>.
- Saccon, Tatiana Dandolini, Felipe Mousovich-Neto, Raissa Guimarães Ludwig, Victor Corasolla Carregari, Ana Beatriz dos Anjos Souza, Amanda Stephane Cruz dos Passos, Matheus Cavalheiro Martini, et al. « SARS-CoV-2 Infects Adipose Tissue in a Fat Depot- and Viral Lineage-Dependent Manner ». *Nature Communications* 13, n° 1 (29 septembre 2022): 5722. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33218-8>.

Bibliographie

- Salehian, Behrouz, Stephen J. Forman, Fouad R. Kandeel, Denise E. Bruner, Jia He, et Richard L. Atkinson. « Adenovirus 36 DNA in Adipose Tissue of Patient with Unusual Visceral Obesity ». *Emerging Infectious Diseases* 16, n° 5 (mai 2010): 850-52. <https://doi.org/10.3201/eid1605.091271>.
- Samarasinghe, Amali E., Rossana C. N. Melo, Susu Duan, Kim S. LeMessurier, Swantje Liedmann, Sherri L. Surman, James J. Lee, Julia L. Hurwitz, Paul G. Thomas, et Jonathan A. McCullers. « Eosinophils Promote Antiviral Immunity in Mice Infected with Influenza A Virus ». *The Journal of Immunology Author Choice* 198, n° 8 (15 avril 2017): 3214-26. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600787>.
- Santarpia, Joshua L., Danielle N. Rivera, Vicki L. Herrera, M. Jane Morwitzer, Hannah M. Creager, George W. Santarpia, Kevin K. Crown, et al. « Aerosol and Surface Contamination of SARS-CoV-2 Observed in Quarantine and Isolation Care ». *Scientific Reports* 10, n° 1 (29 juillet 2020): 12732. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69286-3>.
- Sasaki, Sanae, Meghan Sullivan, Carlos F. Narvaez, Tyson H. Holmes, David Furman, Nai-Ying Zheng, Madhuri Nishtala, et al. « Limited Efficacy of Inactivated Influenza Vaccine in Elderly Individuals Is Associated with Decreased Production of Vaccine-Specific Antibodies ». *The Journal of Clinical Investigation* 121, n° 8 (1 août 2011): 3109-19. <https://doi.org/10.1172/JCI57834>.
- Sashinami, Hiroshi, et Akio Nakane. « Adiponectin Is Required for Enhancement of CCL2 Expression in Adipose Tissue during *Listeria Monocytogenes* Infection ». *Cytokine* 50, n° 2 (1 mai 2010): 170-74. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2009.12.005>.
- Scheller, Erica L., Casey R. Doucette, Brian S. Learman, William P. Cawthorn, Shaima Khandaker, Benjamin Schell, Brent Wu, et al. « Region-specific variation in the properties of skeletal adipocytes reveals regulated and constitutive marrow adipose tissues ». *Nature Communications* 6 (6 août 2015): 7808. <https://doi.org/10.1038/ncomms8808>.
- Schipper, Bret M., Kacey G. Marra, Wei Zhang, Albert D. Donnenberg, et J. Peter Rubin. « Regional Anatomic and Age Effects on Cell Function of Human Adipose-Derived Stem Cells ». *Annals of plastic surgery* 60, n° 5 (mai 2008): 538-44. <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e3181723bbe>.
- Schlesinger, R W, G L Bradshaw, F Barbone, M Reinacher, R Rott, et P Husak. « Role of hemagglutinin cleavage and expression of M1 protein in replication of A/WS/33, A/PR/8/34, and WSN influenza viruses in mouse brain. » *Journal of Virology* 63, n° 4 (avril 1989): 1695-1703.
- Schneider, Jaime L., Jared H. Rowe, Carolina Garcia-de-Alba, Carla F. Kim, Arlene H. Sharpe, et Marcia C. Haigis. « The aging lung: Physiology, disease, and immunity ». *Cell* 184, n° 8 (15 avril 2021): 1990-2019. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.005>.
- Schoenbaum, Stephen C. « Economic Impact of Influenza: The Individual's Perspective ». *The American Journal of Medicine* 82, n° 6 (19 juin 1987): 26-30. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90557-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90557-2).

Bibliographie

- Schooling, C. M., M. Li, et S. L. Au Yeung. « Interleukin-18 and COVID-19 ». *Epidemiology and Infection* 150 (16 décembre 2021): e14. <https://doi.org/10.1017/S0950268821002636>.
- Schwarz, Jean-Marc, Peter Linfoot, Doris Dare, et Karmen Aghajanian. « Hepatic de novo lipogenesis in normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low-carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 77, n° 1 (1 janvier 2003): 43-50. <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.1.43>.
- Schwing, Aurélie, Didier F. Pisani, Christelle Pomares, Alissa Majoor, Sandra Lacas-Gervais, Jennifer Jager, Emmanuel Lemichez, Pierre Marty, Laurent Boyer, et Grégory Michel. « Identification of Adipocytes as Target Cells for Leishmania Infantum Parasites ». *Scientific Reports* 11, n° 1 (28 octobre 2021): 21275. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00443-y>.
- Seale, Patrick, Heather M. Conroe, Jennifer Estall, Shingo Kajimura, Andrea Frontini, Jeff Ishibashi, Paul Cohen, Saverio Cinti, et Bruce M. Spiegelman. « Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice ». *The Journal of Clinical Investigation* 121, n° 1 (4 janvier 2011): 96-105. <https://doi.org/10.1172/JCI44271>.
- Sebastián, Carlos, Marta Espia, Maria Serra, Antonio Celada, et Jorge Lloberas. « MacrophAging: A Cellular and Molecular Review ». *Immunobiology* 210, n° 2 (19 août 2005): 121-26. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2005.05.006>.
- Sellers, Subhashini A., Robert S. Hagan, Frederick G. Hayden, et William A. Fischer. « The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection ». *Influenza and Other Respiratory Viruses* 11, n° 5 (septembre 2017): 372-93. <https://doi.org/10.1111/irv.12470>.
- Sempowski, Gregory D., Maria E. Gooding, H. X. Liao, Phong T. Le, et Barton F. Haynes. « T Cell Receptor Excision Circle Assessment of Thymopoiesis in Aging Mice ». *Molecular Immunology* 38, n° 11 (1 mars 2002): 841-48. [https://doi.org/10.1016/S0161-5890\(01\)00122-5](https://doi.org/10.1016/S0161-5890(01)00122-5).
- Sempowski, Gregory D., Laura P. Hale, John S. Sundy, Janice M. Massey, Richard A. Koup, Daniel C. Douek, Dhavalkumar D. Patel, et Barton F. Haynes. « Leukemia Inhibitory Factor, Oncostatin M, IL-6, and Stem Cell Factor mRNA Expression in Human Thymus Increases with Age and Is Associated with Thymic Atrophy1 ». *The Journal of Immunology* 164, n° 4 (15 février 2000): 2180-87. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.4.2180>.
- Sencio, Valentin, Adeline Barthelemy, Luciana P. Tavares, Marina G. Machado, Daphnée Soulard, Céline Cuinat, Celso Martins Queiroz-Junior, et al. « Gut Dysbiosis during Influenza Contributes to Pulmonary Pneumococcal Superinfection through Altered Short-Chain Fatty Acid Production ». *Cell Reports* 30, n° 9 (mars 2020): 2934-2947.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.013>.
- Seo, Sang-Uk, Hyung-Joon Kwon, Hyun-Jeong Ko, Young-Ho Byun, Baik Lin Seong, Satoshi Uematsu, Shizuo Akira, et Mi-Na Kweon. « Type I Interferon Signaling Regulates Ly6Chi Monocytes and Neutrophils during Acute Viral Pneumonia in Mice ». *PLoS Pathogens* 7, n° 2 (24 février 2011): e1001304. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001304>.

Bibliographie

- Serrano, Rosario, Margarita Villar, Nilda Gallardo, José M. Carrascosa, Carmen Martinez, et Antonio Andrés. « The Effect of Aging on Insulin Signalling Pathway Is Tissue Dependent: Central Role of Adipose Tissue in the Insulin Resistance of Aging ». *Mechanisms of Ageing and Development* 130, n° 3 (1 mars 2009): 189-97. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2008.11.005>.
- Sette, Alessandro, et Shane Crotty. « Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19 ». *Cell* 184, n° 4 (18 février 2021): 861-80. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>.
- Shang, Mei, Lenee Blanton, Lynnette Brammer, Sonja J. Olsen, et Alicia M. Fry. « Influenza-Associated Pediatric Deaths in the United States, 2010–2016 ». *Pediatrics* 141, n° 4 (1 avril 2018): e20172918. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-2918>.
- Shapouri-Moghaddam, Abbas, Saeed Haftcheshmeh, Hossein Vazini, Mahdi Taghadosi, Seyed-Alireza Esmaeili, Fatemeh Mardani, Bita Seifi, Asadollah Mohammadi, Jalil Afshari, et Amirhossein Sahebkar. « Macrophage plasticity, polarization and function in health and disease: Macrophages in Health and Disease ». *Journal of Cellular Physiology* 233 (10 janvier 2018). <https://doi.org/10.1002/jcp.26429>.
- Shaw, Megan, et Peter Palese. « Orthomyxoviridae: The viruses and their replication ». *Fields Virology*, 1 janvier 2007, 1647-89.
- Shen, Lei, Melissa Hui Yen Chng, Michael N. Alonso, Robert Yuan, Daniel A. Winer, et Edgar G. Engleman. « B-1a Lymphocytes Attenuate Insulin Resistance ». *Diabetes* 64, n° 2 (22 septembre 2014): 593-603. <https://doi.org/10.2337/db14-0554>.
- Shen, Xu-Rui, Rong Geng, Qian Li, Ying Chen, Shu-Fen Li, Qi Wang, Juan Min, et al. « ACE2-Independent Infection of T Lymphocytes by SARS-CoV-2 ». *Signal Transduction and Targeted Therapy* 7, n° 1 (11 mars 2022): 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00919-x>.
- Shi, Yu, Youan Liu, Andrew Murdin, Ausra Raudonikiene-Mancevski, Bilal B. Ayach, Zhiwen Yu, I. George Fantus, et Peter P. Liu. « Chlamydomydia pneumoniae Inhibits Differentiation of Progenitor Adipose Cells and Impairs Insulin Signaling ». *The Journal of Infectious Diseases* 197, n° 3 (1 février 2008): 439-48. <https://doi.org/10.1086/525045>.
- Shin, Na-Ri, June-Chul Lee, Hae-Youn Lee, Minsoo Kim, Tae Whon, Myung-Shik Lee, et Jin-Woo Bae. « An increase in the Akkermansia spp. Population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice ». *Gut* 63 (26 juin 2013). <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303839>.
- Shoemaker, Jon P., Robert V. Hoffman, et David G. Huffman. « Trypanosoma Cruzi: Preference for Brown Adipose Tissue in Mice by the Tulahuen Strain ». *Experimental Parasitology* 27, n° 3 (1 juin 1970): 403-7. [https://doi.org/10.1016/0014-4894\(70\)90045-7](https://doi.org/10.1016/0014-4894(70)90045-7).
- Shu, Yuelong, Chris Ka-fai Li, Zi Li, Rongbao Gao, Qian Liang, Ye Zhang, Libo Dong, et al. « Avian Influenza A(H5N1) Viruses Can Directly Infect and Replicate in Human Gut Tissues ». *The Journal of Infectious Diseases* 201, n° 8 (15 avril 2010): 1173-77. <https://doi.org/10.1086/651457>.

Bibliographie

- Silswal, Nirupama, Anil K. Singh, Battu Aruna, Sangita Mukhopadhyay, Sudip Ghosh, et Nasreen Z. Ehtesham. « Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-12 in macrophages by NF- κ B-dependent pathway ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 334, n^o 4 (9 septembre 2005): 1092-1101. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.06.202>.
- Silverman, Robert H. « Viral Encounters with 2',5'-Oligoadenylate Synthetase and RNase L during the Interferon Antiviral Response ». *Journal of Virology* 81, n^o 23 (décembre 2007): 12720-29. <https://doi.org/10.1128/JVI.01471-07>.
- Simmons, Shaunna R., Manmeet Bhalla, Sydney E. Herring, Essi Y. I. Tchalla, et Elsa N. Bou Ghanem. « Older but Not Wiser: the Age-Driven Changes in Neutrophil Responses during Pulmonary Infections ». *Infection and Immunity* 89, n^o 4 (17 mars 2021): e00653-20. <https://doi.org/10.1128/IAI.00653-20>.
- Simon, Marie, Romain Hernu, Martin Cour, Jean-Sébastien Casalegno, Bruno Lina, et Laurent Argaud. « Fatal Influenza A(H1N1)pdm09 Encephalopathy in Immunocompetent Man ». *Emerging Infectious Diseases* 19, n^o 6 (juin 2013): 1005-7. <https://doi.org/10.3201/eid1906.130062>.
- Singh, Devika, et Soojin V. Yi. « On the Origin and Evolution of SARS-CoV-2 ». *Experimental & Molecular Medicine* 53, n^o 4 (avril 2021): 537-47. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00604-z>.
- Singh, Keshav K., Gyaneshwer Chaubey, Jake Y. Chen, et Prashanth Suravajhala. « Decoding SARS-CoV-2 hijacking of host mitochondria in COVID-19 pathogenesis ». *American Journal of Physiology - Cell Physiology* 319, n^o 2 (1 août 2020): C258-67. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00224.2020>.
- Singh, Romil, Sawai Singh Rathore, Hira Khan, Smruti Karale, Yogesh Chawla, Kinza Iqbal, Abhishek Bhurwal, et al. « Association of Obesity With COVID-19 Severity and Mortality: An Updated Systemic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression ». *Frontiers in Endocrinology* 13 (3 juin 2022): 780872. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.780872>.
- Sinha, Pratima, Virginia K. Clements, Stephanie K. Bunt, Steven M. Albelda, et Suzanne Ostrand-Rosenberg. « Cross-Talk between Myeloid-Derived Suppressor Cells and Macrophages Subverts Tumor Immunity toward a Type 2 Response¹ ». *The Journal of Immunology* 179, n^o 2 (15 juillet 2007): 977-83. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.2.977>.
- Smith, Amber M., et Jonathan A. McCullers. « Secondary Bacterial Infections in Influenza Virus Infection Pathogenesis ». In *Influenza Pathogenesis and Control - Volume I*, édité par Richard W. Compans et Michael B. A. Oldstone, 327-56. Current Topics in Microbiology and Immunology. Cham: Springer International Publishing, 2014. https://doi.org/10.1007/82_2014_394.
- Smith, U., et B. B. Kahn. « Adipose Tissue Regulates Insulin Sensitivity: Role of Adipogenesis, de Novo Lipogenesis and Novel Lipids ». *Journal of Internal Medicine* 280, n^o 5 (2016): 465-75. <https://doi.org/10.1111/joim.12540>.
- Snow, Robert W. « Global malaria eradication and the importance of Plasmodium falciparum epidemiology in Africa ». *BMC Medicine* 13, n^o 1 (3 février 2015): 23. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0254-7>.

Bibliographie

- Solana, Rafael, Raquel Tarazona, Inmaculada Gayoso, Olivier Lesur, Gilles Dupuis, et Tamas Fulop. « Innate Immunosenescence: Effect of Aging on Cells and Receptors of the Innate Immune System in Humans ». *Seminars in Immunology*, Aging of the Immune System, 24, n° 5 (1 octobre 2012): 331-41. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2012.04.008>.
- Song, Ziyi, Alus M. Xiaoli, et Fajun Yang. « Regulation and Metabolic Significance of De Novo Lipogenesis in Adipose Tissues ». *Nutrients* 10, n° 10 (octobre 2018): 1383. <https://doi.org/10.3390/nu10101383>.
- Spellberg, Brad, et John E. Edwards Jr. « Type 1/Type 2 Immunity in Infectious Diseases ». *Clinical Infectious Diseases* 32, n° 1 (1 janvier 2001): 76-102. <https://doi.org/10.1086/317537>.
- Spits, Hergen, David Artis, Marco Colonna, Andreas Diefenbach, James P. Di Santo, Gerard Eberl, Shigeo Koyasu, et al. « Innate Lymphoid Cells--a Proposal for Uniform Nomenclature ». *Nature Reviews. Immunology* 13, n° 2 (février 2013): 145-49. <https://doi.org/10.1038/nri3365>.
- Srikakulapu, Prasad, et Coleen A. McNamara. « B Lymphocytes and Adipose Tissue Inflammation ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 40, n° 5 (mai 2020): 1110-22. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312467>.
- Stanford, Kristin I., Roeland J.W. Middelbeek, et Laurie J. Goodyear. « Exercise Effects on White Adipose Tissue: Beiging and Metabolic Adaptations ». *Diabetes* 64, n° 7 (7 juin 2015): 2361-68. <https://doi.org/10.2337/db15-0227>.
- Starr, Marlene E., Mizuki Saito, B. Mark Evers, et Hiroshi Saito. « Age-Associated Increase in Cytokine Production During Systemic Inflammation—II: The Role of IL-1 β in Age-Dependent IL-6 Upregulation in Adipose Tissue ». *The Journals of Gerontology: Series A* 70, n° 12 (1 décembre 2015): 1508-15. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu197>.
- Stefan, Norbert, Konstantinos Kantartzis, Jürgen Machann, Fritz Schick, Claus Thamer, Kilian Rittig, Bernd Balletshofer, Fausto Machicao, Andreas Fritsche, et Hans-Ulrich Häring. « Identification and Characterization of Metabolically Benign Obesity in Humans ». *Archives of Internal Medicine* 168, n° 15 (11 août 2008): 1609-16. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.15.1609>.
- Stefan, Norbert, Fritz Schick, et Hans-Ulrich Häring. « Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans ». *Cell Metabolism* 26, n° 2 (1 août 2017): 292-300. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.07.008>.
- Stegmann, Toon. « Membrane Fusion Mechanisms: The Influenza Hemagglutinin Paradigm and Its Implications for Intracellular Fusion ». *Traffic* 1, n° 8 (2000): 598-604. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0854.2000.010803.x>.
- Stein, M., et S. Keshav. « The Versatility of Macrophages ». *Clinical & Experimental Allergy* 22, n° 1 (1992): 19-27. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1992.tb00110.x>.
- Sterlin, Delphine, Alexis Mathian, Makoto Miyara, Audrey Mohr, François Anna, Laetitia Claër, Paul Quentric, et al. « IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 ». *Science Translational Medicine* 13, n° 577 (20 janvier 2021): eabd2223. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd2223>.

Bibliographie

- Steerman, Yael, Merav Cohen, Naama Peshes-Yaloz, Liran Valadarsky, Ofir Cohn, Eyal David, Amit Frishberg, et al. « Dissection of Influenza Infection In Vivo by Single-Cell RNA Sequencing ». *Cell Systems* 6, n° 6 (6 juin 2018): 679. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2018.05.008>.
- Straat, Maaike E., Carlijn A. Hoekx, Floris H.P. Van Velden, Lenka M. Pereira Arias-Bouda, Lauralyne Dumont, Denis P. Blondin, Mariëtte R. Boon, Borja Martinez-Tellez, et Patrick C.N. Rensen. « Stimulation of the Beta-2-Adrenergic Receptor with Salbutamol Activates Human Brown Adipose Tissue ». *Cell Reports Medicine* 4, n° 2 (février 2023): 100942. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.100942>.
- Strissel, Katherine J., Jason DeFuria, Merav E. Shaul, Grace Bennett, Andrew S. Greenberg, et Martin S. Obin. « T-Cell Recruitment and Th1 Polarization in Adipose Tissue During Diet-Induced Obesity in C57BL/6 Mice ». *Obesity* 18, n° 10 (2010): 1918-25. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.1>.
- Suarez, David L., Michael L. Perdue, Nancy Cox, Thomas Rowe, Catherine Bender, Jing Huang, et David E. Swayne. « Comparisons of Highly Virulent H5N1 Influenza A Viruses Isolated from Humans and Chickens from Hong Kong ». *Journal of Virology* 72, n° 8 (août 1998): 6678-88.
- Suematsu, Yasunori, Takashi Kuwano, Motoki Yamashita, Hiroyuki Tsutsui, Naoki Sato, Takanori Ikeda, Ken Nagao, et al. « Adult influenza epidemic is associated with out-of-hospital cardiac arrest ». *Medicine* 101, n° 24 (17 juin 2022): e29535. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029535>.
- Sui, Liyan, Yinghua Zhao, Wenfang Wang, Ping Wu, Zedong Wang, Yang Yu, Zhijun Hou, Guangyun Tan, et Quan Liu. « SARS-CoV-2 Membrane Protein Inhibits Type I Interferon Production Through Ubiquitin-Mediated Degradation of TBK1 ». *Frontiers in Immunology* 12 (18 mai 2021): 662989. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.662989>.
- Sun, Jie, Rajat Madan, Christopher L. Karp, et Thomas J. Braciale. « Effector T Cells Control Lung Inflammation during Acute Influenza Virus Infection by Producing IL-10 ». *Nature Medicine* 15, n° 3 (mars 2009): 277-84. <https://doi.org/10.1038/nm.1929>.
- Susulic, Vedrana S., Robert C. Frederich, Joel Lawitts, Effie Tozzo, Barbara B. Kahn, Mary-Ellen Harper, Jean Himms-Hagen, Jeffrey S. Flier, et Bradford B. Lowell. « Targeted Disruption of the B3-Adrenergic Receptor Gene * ». *Journal of Biological Chemistry* 270, n° 49 (8 décembre 1995): 29483-92. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.49.29483>.
- Swayne, D. E., et R. D. Slemons. « Evaluation of the Kidney as a Potential Site of Avian Influenza Virus Persistence in Chickens ». *Avian Diseases* 36, n° 4 (1992): 937-44.
- Takahashi, Kenshirou, Tadao Tsuboyama, Mutsumi Matsushita, Ryuichi Kasai, Hideo Okumura, Takao Yamamuro, Yutaka Okamoto, Kazuhiro Toriyama, Kaori Kitagawa, et Toshio Takeda. « Modification of Strain-Specific Femoral Bone Density by Bone Marrow-Derived Factors Administered Neonatally: A Study on the Spontaneously Osteoporotic Mouse, SAMP6 ». *Bone and Mineral* 24, n° 3 (1 mars 1994): 245-55. [https://doi.org/10.1016/S0169-6009\(08\)80141-9](https://doi.org/10.1016/S0169-6009(08)80141-9).

Bibliographie

- Talman, Andrew H., Peter J. Psaltis, James D. Cameron, Ian T. Meredith, Sujith K. Seneviratne, et Dennis T. L. Wong. « Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot ». *Cardiovascular Diagnosis and Therapy* 4, n° 6 (décembre 2014): 416-29. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2014.11.05>.
- Talukdar, Saswata, Da Young Oh, Gautam Bandyopadhyay, Dongmei Li, Jianfeng Xu, Joanne McNelis, Min Lu, et al. « Neutrophils mediate insulin resistance in high fat diet fed mice via secreted elastase ». *Nature medicine* 18, n° 9 (septembre 2012): 1407-12. <https://doi.org/10.1038/nm.2885>.
- Tam, Bjorn T., Jose A. Morais, et Sylvia Santosa. « Obesity and Ageing: Two Sides of the Same Coin ». *Obesity Reviews* 21, n° 4 (2020): e12991. <https://doi.org/10.1111/obr.12991>.
- Tang, B. M., T. Cootes, et A. S. McLean. « From Influenza-Induced Acute Lung Injury to Multiorgan Failure ». *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2019*, 28 décembre 2018, 449-58. https://doi.org/10.1007/978-3-030-06067-1_35.
- Tang, Qiannan, Xinlu Wang, et Guangxia Gao. « The Short Form of the Zinc Finger Antiviral Protein Inhibits Influenza A Virus Protein Expression and Is Antagonized by the Virus-Encoded NS1 ». *Journal of Virology* 91, n° 2 (3 janvier 2017): e01909-16. <https://doi.org/10.1128/JVI.01909-16>.
- Tanowitz, Herbert B, Philipp E Scherer, Maria M Mota, et Luisa M Figueiredo. « Adipose tissue - a safe haven for parasites? » *Trends in parasitology* 33, n° 4 (avril 2017): 276-84. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2016.11.008>.
- Tao, Wanyin, Guorong Zhang, Xiaofang Wang, Meng Guo, Weihong Zeng, Zhihao Xu, Dan Cao, et al. « Analysis of the intestinal microbiota in COVID-19 patients and its correlation with the inflammatory factor IL-18 ». *Medicine in Microecology* 5 (septembre 2020): 100023. <https://doi.org/10.1016/j.medmic.2020.100023>.
- Tate, Michelle D., Andrew G. Brooks, et Patrick C. Reading. « The role of neutrophils in the upper and lower respiratory tract during influenza virus infection of mice ». *Respiratory Research* 9, n° 1 (1 août 2008): 57. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-9-57>.
- Taub, Dennis D., et Dan L. Longo. « Insights into Thymic Aging and Regeneration ». *Immunological Reviews* 205, n° 1 (2005): 72.
- Taubenberger, Jeffery K., et John C. Kash. « Influenza Virus Evolution, Host Adaptation, and Pandemic Formation ». *Cell Host & Microbe* 7, n° 6 (17 juin 2010): 440-51. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2010.05.009>.
- Tavares, Luciana P., Cristiana C. Garcia, Marina G. Machado, Celso M. Queiroz-Junior, Adeline Barthelemy, François Trottein, Marilda M. Siqueira, et al. « CXCR1/2 Antagonism Is Protective during Influenza and Post-Influenza Pneumococcal Infection ». *Frontiers in Immunology* 8 (13 décembre 2017): 1799. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01799>.
- Tchkonia, Tamara, Dean E. Morbeck, Thomas Von Zglinicki, Jan Van Deursen, Joseph Lustgarten, Heidi Scoble, Sundeep Khosla, Michael D. Jensen, et James L. Kirkland. « Fat Tissue, Aging, and Cellular Senescence ». *Aging Cell* 9, n° 5 (2010): 667-84. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2010.00608.x>.

Bibliographie

- Thakur, Bhaskar, Pallavi Dubey, Joseph Benitez, Joshua P. Torres, Sireesha Reddy, Navkiran Shokar, Koko Aung, Debabrata Mukherjee, et Alok Kumar Dwivedi. « A Systematic Review and Meta-Analysis of Geographic Differences in Comorbidities and Associated Severity and Mortality among Individuals with COVID-19 ». *Scientific Reports* 11, n° 1 (20 avril 2021): 8562. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88130-w>.
- Thitithanyanont, Arunee, Anneke Engering, Peeraya Ekchariyawat, Suwimon Wiboon-ut, Amporn Limsalaketch, Kosol Yongvanitchit, Utaiwan Kum-Arb, et al. « High Susceptibility of Human Dendritic Cells to Avian Influenza H5N1 Virus Infection and Protection by IFN- α and TLR Ligands¹ ». *The Journal of Immunology* 179, n° 8 (15 octobre 2007): 5220-27. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.8.5220>.
- Thomou, Thomas, Marcelo A. Mori, Jonathan M. Dreyfuss, Masahiro Konishi, Masaji Sakaguchi, Christian Wolfrum, Tata Nageswara Rao, et al. « Adipose-Derived Circulating miRNAs Regulate Gene Expression in Other Tissues ». *Nature* 542, n° 7642 (février 2017): 450-55. <https://doi.org/10.1038/nature21365>.
- Tian, Yun, Jordan Jennings, Yuanying Gong, et Yongming Sang. « Viral Infections and Interferons in the Development of Obesity ». *Biomolecules* 9, no 11 (12 novembre 2019): 726. <https://doi.org/10.3390/biom9110726>.
- Torrelles, Jordi B., Blanca I. Restrepo, Yidong Bai, Corinna Ross, Larry S. Schlesinger, et Joanne Turner. « The Impact of Aging on the Lung Alveolar Environment, Predetermining Susceptibility to Respiratory Infections ». *Frontiers in Aging* 3 (2022). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fragi.2022.818700>.
- Torres-Estrella, Carlos U., María del Rocío Reyes-Montes, Esperanza Duarte-Escalante, Mónica Sierra Martínez, María Guadalupe Frías-De-León, et Gustavo Acosta-Altamirano. « Vaccines Against COVID-19: A Review ». *Vaccines* 10, n° 3 (10 mars 2022): 414. <https://doi.org/10.3390/vaccines10030414>.
- Totura, Allison L., Alan Whitmore, Sudhakar Agnihothram, Alexandra Schäfer, Michael G. Katze, Mark T. Heise, et Ralph S. Baric. « Toll-Like Receptor 3 Signaling via TRIF Contributes to a Protective Innate Immune Response to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection ». *mBio* 6, n° 3 (26 mai 2015): e00638-15. <https://doi.org/10.1128/mBio.00638-15>.
- Toubal, Amine, Isabelle Nel, Sophie Lotersztajn, et Agnès Lehuen. « Mucosal-Associated Invariant T Cells and Disease ». *Nature Reviews Immunology* 19, n° 10 (octobre 2019): 643-57. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0191-y>.
- Trayhurn, Paul, et John Beattie. « Physiological role of adipose tissue: White adipose tissue as an endocrine and secretory organ ». *The Proceedings of the Nutrition Society* 60 (1 septembre 2001): 329-39. <https://doi.org/10.1079/PNS200194>.
- Trim, W. V., et L. Lynch. « Immune and Non-Immune Functions of Adipose Tissue Leukocytes ». *Nature Reviews Immunology* 22, n° 6 (juin 2022): 371-86. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00635-7>.

Bibliographie

- Trindade, Sandra, Filipa Rijo-Ferreira, Tânia Carvalho, Daniel Pinto-Neves, Fabien Guegan, Francisco Aresta-Branco, Fabio Bento, et al. « Trypanosoma Brucei Parasites Occupy and Functionally Adapt to the Adipose Tissue in Mice ». *Cell Host & Microbe* 19, n° 6 (8 juin 2016): 837-48. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.05.002>.
- Tsai, Ming-Shao, Hung-Chin Chen, Hsueh-Yu Li, Yao-Te Tsai, Yao-Hsu Yang, Chia-Yen Liu, Yi-Chan Lee, Cheng-Ming Hsu, et Li-Ang Lee. « Sleep Apnea and Risk of Influenza-Associated Severe Acute Respiratory Infection: Real-World Evidence ». *Nature and Science of Sleep* 14 (10 mai 2022): 901-9. <https://doi.org/10.2147/NSS.S346984>.
- Tseng, Yu-Hua, Aaron M. Cypess, et C. Ronald Kahn. « Cellular Bioenergetics as a Target for Obesity Therapy ». *Nature Reviews Drug Discovery* 9, n° 6 (juin 2010): 465-82. <https://doi.org/10.1038/nrd3138>.
- Turnbaugh, Peter J., Ruth E. Ley, Michael A. Mahowald, Vincent Magrini, Elaine R. Mardis, et Jeffrey I. Gordon. « An Obesity-Associated Gut Microbiome with Increased Capacity for Energy Harvest ». *Nature* 444, no 7122 (décembre 2006): 1027-31. <https://doi.org/10.1038/nature05414>.
- Turner, Damian L., Kara L. Bickham, Donna L. Farber, et Leo Lefrançois. « Splenic Priming of Virus-Specific CD8 T Cells following Influenza Virus Infection ». *Journal of Virology* 87, n° 8 (avril 2013): 4496-4506. <https://doi.org/10.1128/JVI.03413-12>.
- Turner, Vivian M., et Neil A. Mabbott. « Ageing Adversely Affects the Migration and Function of Marginal Zone B Cells ». *Immunology* 151, n° 3 (2017): 349-62. <https://doi.org/10.1111/imm.12737>.
- Turner, Vivian M., et Neil A. Mabbott. « Influence of Ageing on the Microarchitecture of the Spleen and Lymph Nodes ». *Biogerontology* 18, n° 5 (1 octobre 2017): 723-38. <https://doi.org/10.1007/s10522-017-9707-7>.
- Tzotzos, Susan J., Bernhard Fischer, Hendrik Fischer, et Markus Zeitlinger. « Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a global literature survey ». *Critical Care* 24, n° 1 (21 août 2020): 516. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03240-7>.
- Unger, Roger H. « Lipotoxic Diseases ». *Annual Review of Medicine* 53, n° 1 (février 2002): 319-36. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.53.082901.104057>.
- Vakili, Kimia, Mobina Fathi, Aiyoub Pezeshgi, Ashraf Mohamadkhani, Mohammadreza Hajiesmaeili, Mostafa Rezaei-Tavirani, et Fatemeh Sayehmiri. « Critical Complications of COVID-19: A Descriptive Meta-Analysis Study ». *Reviews in Cardiovascular Medicine* 21, n° 3 (30 septembre 2020): 433-42. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.03.129>.
- Van Avondt, Kristof, Jan-Kolja Strecker, Claudia Tulotta, Jens Minnerup, Christian Schulz, et Oliver Soehnlein. « Neutrophils in Aging and Aging-Related Pathologies ». *Immunological Reviews* 314, n° 1 (2023): 357-75. <https://doi.org/10.1111/imr.13153>.

Bibliographie

- Van der Windt, Gerritje J.W., Bart Everts, Chih-Hao Chang, Jonathan D. Curtis, Tori C. Freitas, Eyal Amiel, Edward J. Pearce, et Erika L. Pearce. « Mitochondrial Respiratory Capacity Is a Critical Regulator of CD8+ T Cell Memory Development ». *Immunity* 36, no 1 (janvier 2012): 68-78. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.12.007>.
- Van Harmelen, Vanessa, Karin Röhrig, et Hans Hauner. « Comparison of Proliferation and Differentiation Capacity of Human Adipocyte Precursor Cells from the Omental and Subcutaneous Adipose Tissue Depot of Obese Subjects ». *Metabolism: Clinical and Experimental* 53, n° 5 (mai 2004): 632-37. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2003.11.012>.
- Van Riel, D., J. M. A. Van Den Brand, V. J. Munster, T. M. Besteboer, R. A. M. Fouchier, A. D. M. E. Osterhaus, et T. Kuiken. « Pathology and Virus Distribution in Chickens Naturally Infected with Highly Pathogenic Avian Influenza A Virus (H7N7) During the 2003 Outbreak in The Netherlands ». *Veterinary Pathology* 46, n° 5 (1 septembre 2009): 971-76. <https://doi.org/10.1354/vp.08-VP-0215-K-BC>.
- Vangipuram, S. D., M. Yu, J. Tian, K. L. Stanhope, M. Pasarica, P. J. Havel, A. R. Heydari, et N. V. Dhurandhar. « Adipogenic Human Adenovirus-36 Reduces Leptin Expression and Secretion and Increases Glucose Uptake by Fat Cells ». *International Journal of Obesity* 31, n° 1 (janvier 2007): 87-96. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803366>.
- VanOosten Anderson, Rebecca, Jodi McGill, et Kevin L. Legge. « Quantification of the Frequency and Multiplicity of Infection of Respiratory- and Lymph Node-Resident Dendritic Cells During Influenza Virus Infection ». *PLoS ONE* 5, n°9 (23 septembre 2010): e12902. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012902>
- Vasanthakumar, Ajithkumar, David Chisanga, Jonas Blume, Renee Gloury, Kara Britt, Darren C. Henstridge, Yifan Zhan, et al. « Sex-specific adipose tissue imprinting of regulatory T cells ». *Nature* 579, n° 7800 (mars 2020): 581-85. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2040-3>.
- Veglia, Filippo, Emilio Sanseviero, et Dmitry I. Gabrilovich. « Myeloid-Derived Suppressor Cells in the Era of Increasing Myeloid Cell Diversity ». *Nature Reviews Immunology* 21, n° 8 (août 2021): 485-98. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00490-y>.
- Vitali, A., I. Murano, M. C. Zingaretti, A. Frontini, D. Ricquier, et S. Cinti. « The Adipose Organ of Obesity-Prone C57BL/6J Mice Is Composed of Mixed White and Brown Adipocytes ». *Journal of Lipid Research* 53, n° 4 (1 avril 2012): 619-29. <https://doi.org/10.1194/jlr.M018846>.
- Vliora, Maria, Cosetta Ravelli, Elisabetta Grillo, Michela Corsini, Andreas D. Flouris, et Stefania Mitola. « The Impact of Adipokines on Vascular Networks in Adipose Tissue ». *Cytokine & Growth Factor Reviews* 69 (1 février 2023): 61-72. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2022.07.008>.
- Vogel, Annette B., Emanuel Haasbach, Sarah J. Reiling, Karoline Droebner, Karin Klingel, et Oliver Planz. « Highly Pathogenic Influenza Virus Infection of the Thymus Interferes with T Lymphocyte Development ». *The Journal of Immunology* 185, n° 8 (15 octobre 2010): 4824-34. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903631>.

Bibliographie

- Von Holle, Tarra A., et M. Anthony Moody. « Influenza and Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity ». *Frontiers in Immunology* 10 (25 juin 2019): 1457. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01457>.
- Waffarn, Elizabeth E., et Nicole Baumgarth. « Protective B cell responses to flu – no fluke! ». *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 186, n° 7 (1 avril 2011): 3823-29. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002090>.
- Wajchenberg, Bernardo Léo. « Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome ». *Endocrine Reviews* 21, n° 6 (1 décembre 2000): 697-738. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.6.0415>.
- Walenna, Nirwana Fitriani, Yusuke Kurihara, Bin Chou, Kazunari Ishii, Toshinori Soejima, Ryota Itoh, Akinori Shimizu, Takeshi Ichinohe, et Kenji Hiromatsu. « Chlamydia Pneumoniae Exploits Adipocyte Lipid Chaperone FABP4 to Facilitate Fat Mobilization and Intracellular Growth in Murine Adipocytes ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 495, n° 1 (1 janvier 2018): 353-59. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.11.005>.
- Wang, Fan, Jiayan Nie, Haizhou Wang, Qiu Zhao, Yong Xiong, Liping Deng, Shihui Song, Zhiyong Ma, Pingzheng Mo, et Yongxi Zhang. « Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia ». *The Journal of Infectious Diseases*, 30 mars 2020, jiaa150. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa150>.
- Wang, Hong, et Robert H. Eckel. « Lipoprotein lipase: from gene to obesity ». *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 297, n° 2 (août 2009): E271-88. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90920.2008>.
- Wang, Jian, Fengqi Li, Haiming Wei, Zhe-Xiong Lian, Rui Sun, et Zhigang Tian. « Respiratory influenza virus infection induces intestinal immune injury via microbiota-mediated Th17 cell-dependent inflammation ». *Journal of Experimental Medicine* 211, n° 12 (3 novembre 2014): 2397-2410. <https://doi.org/10.1084/jem.20140625>.
- Wang, Jiting, Yue Tong, Duo Li, Jun Li, et Yaling Li. « The Impact of Age Difference on the Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Frontiers in Immunology* 12 (2021): 758294. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.758294>.
- Wang, Li, Rui-peng Zhao, Xiao-yu Song, et Wan-fu Wu. « Targeting ER β in Macrophage Reduces Crown-like Structures in Adipose Tissue by Inhibiting Osteopontin and HIF-1 α ». *Scientific Reports* 9, n° 1 (31 octobre 2019): 15762. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52265-8>.
- Wang, Qun, et Huaizhu Wu. « T Cells in Adipose Tissue: Critical Players in Immunometabolism ». *Frontiers in Immunology* 9 (2018). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02509>.
- Wang, Songbo, Xingwei Liang, Qiyuan Yang, Xing Fu, Carl J. Rogers, Meijun Zhu, B. D. Rodgers, Qingyan Jiang, Michael V. Dodson, et Min Du. « Resveratrol induces brown-like adipocyte formation in white fat through activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) α 1 ». *International journal of obesity (2005)* 39, n° 6 (juin 2015): 967-76. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.23>.

Bibliographie

- Wang, Xiuyan, Ella R. Hinson, et Peter Cresswell. « The Interferon-Inducible Protein Viperin Inhibits Influenza Virus Release by Perturbing Lipid Rafts ». *Cell Host & Microbe* 2, n° 2 (16 août 2007): 96-105. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2007.06.009>.
- Warren-Gash, Charlotte, Andrew C. Hayward, Harry Hemingway, Spiros Denaxas, Sara L. Thomas, Adam D. Timmis, Heather Whitaker, et Liam Smeeth. « Influenza Infection and Risk of Acute Myocardial Infarction in England and Wales: A CALIBER Self-Controlled Case Series Study ». *The Journal of Infectious Diseases* 206, n° 11 (1 décembre 2012): 1652-59. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis597>.
- Webster, R G, W J Bean, O T Gorman, T M Chambers, et Y Kawaoka. « Evolution and ecology of influenza A viruses ». *Microbiological Reviews* 56, n° 1 (mars 1992): 152-79. <https://doi.org/10.1128/mr.56.1.152-179.1992>.
- Weisberg, Stuart P., Daniel McCann, Manisha Desai, Michael Rosenbaum, Rudolph L. Leibel, et Anthony W. Ferrante. « Obesity Is Associated with Macrophage Accumulation in Adipose Tissue ». *The Journal of Clinical Investigation* 112, n° 12 (15 décembre 2003): 1796-1808. <https://doi.org/10.1172/JCI19246>.
- Wells, M A, P Albrecht, S Daniel, et F A Ennis. « Host defense mechanisms against influenza virus: interaction of influenza virus with murine macrophages in vitro. » *Infection and Immunity* 22, n° 3 (décembre 1978): 758-62.
- Wen, Jian-Jun, Fnu Nagajyothi, Fabiana S. Machado, Louis M. Weiss, Philipp E. Scherer, Herbert B. Tanowitz, et Nisha Jain Garg. « Markers of Oxidative Stress in Adipose Tissue during Trypanosoma Cruzi Infection ». *Parasitology Research* 113, n°9 (septembre 2014): 3159-65. <https://doi.org/10.1007/s00436-014-3977-7>.
- Wencker, Melanie, Gleb Turchinovich, Rafael Di Marco Barros, Livija Deban, Anett Jandke, Andrew Cope, et Adrian C Hayday. « Innate-like T cells straddle innate and adaptive immunity by revising antigen-receptor responsiveness ». *Nature immunology* 15, n° 1 (janvier 2014): 80-87. <https://doi.org/10.1038/ni.2773>.
- Weng, Nan-ping. « Aging of the Immune System: How Much Can the Adaptive Immune System Adapt? » *Immunity* 24, n° 5 (mai 2006): 495-99. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.05.001>.
- Wenisch, Christoph, Sanda Patruta, Felix Daxböck, Robert Krause, et Walter Hörl. « Effect of Age on Human Neutrophil Function ». *Journal of Leukocyte Biology* 67, n° 1 (1 janvier 2000): 40-45. <https://doi.org/10.1002/jlb.67.1.40>.
- Weyand, Cornelia M., et Jörg J. Goronzy. « Aging of the Immune System. Mechanisms and Therapeutic Targets ». *Annals of the American Thoracic Society* 13, n° Suppl 5 (décembre 2016): S422-28. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201602-095AW>
- Wheeler, Guy L., Rong Shi, Stephanie R. Beck, Carl D. Langefeld, Leon Lenchik, Lynne E. Wagenknecht, Barry I. Freedman, et al. « Pericardial and Visceral Adipose Tissues Measured Volumetrically With Computed Tomography Are Highly Associated in Type 2 Diabetic Families ». *Investigative Radiology* 40, n° 2 (février 2005): 97.

Bibliographie

- Whigham, Leah D., Barbara A. Israel, et Richard L. Atkinson. « Adipogenic potential of multiple human adenoviruses in vivo and in vitro in animals ». *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 290, n° 1 (janvier 2006): R190-94. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00479.2005>.
- Whittle, James R. R., Ruijun Zhang, Surender Khurana, Lisa R. King, Jody Manischewitz, Hana Golding, Philip R. Dormitzer, et al. « Broadly neutralizing human antibody that recognizes the receptor-binding pocket of influenza virus hemagglutinin ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108, n° 34 (23 août 2011): 14216-21. <https://doi.org/10.1073/pnas.1111497108>.
- Wibawa, Hendra, John Bingham, Harimurti Nuradji, Sue Lowther, Jean Payne, Jennifer Harper, Frank Wong, et al. « The pathobiology of two Indonesian H5N1 avian influenza viruses representing different clade 2.1 sublineages in chickens and ducks ». *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 36, n° 2 (1 mars 2013): 175-91. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2012.12.001>.
- Wieland, Catharina W., Sandrine Florquin, Edward D. Chan, Jaklien C. Leemans, Sebastiaan Weijer, Annelies Verbon, Giamila Fantuzzi, et Tom van der Poll. « Pulmonary Mycobacterium Tuberculosis Infection in Leptin-Deficient Ob/Ob Mice ». *International Immunology* 17, no 11 (novembre 2005): 1399-1408. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh317>.
- Wiersinga, W. Joost, Andrew Rhodes, Allen C. Cheng, Sharon J. Peacock, et Hallie C. Prescott. « Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review ». *JAMA* 324, n° 8 (25 août 2020): 782-93. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.
- Wijburg, O L, S DiNatale, J Vadolas, N van Rooijen, et R A Strugnell. « Alveolar macrophages regulate the induction of primary cytotoxic T-lymphocyte responses during influenza virus infection. » *Journal of Virology* 71, n° 12 (décembre 1997): 9450-57.
- Wilairatana, P., M. Riganti, P. Puchadapirom, B. Punpoowong, S. Vannaphan, R. Udomsangpetch, S. Krudsood, G. M. Brittenham, et S. Looareesuwan. « Prognostic Significance of Skin and Subcutaneous Fat Sequestration of Parasites in Severe Falciparum Malaria ». *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 31, n° 2 (juin 2000): 203-12.
- Winer, Daniel A., Shawn Winer, Melissa H. Y. Chng, Lei Shen, et Edgar G. Engleman. « B Lymphocytes in obesity related adipose tissue inflammation and insulin resistance ». *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 71, n° 6 (mars 2014): 1033-43. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1486-y>.
- Winer, Daniel A., Shawn Winer, Lei Shen, Persis P. Wadia, Jason Yantha, Geoffrey Paltser, Hubert Tsui, et al. « B Cells Promote Insulin Resistance through Modulation of T Cells and Production of Pathogenic IgG Antibodies ». *Nature Medicine* 17, n° 5 (mai 2011): 610-17. <https://doi.org/10.1038/nm.2353>.
- Winer, Shawn, Yin Chan, Geoffrey Paltser, Dorothy Truong, Hubert Tsui, Jasmine Bahrami, Ruslan Dorfman, et al. « Normalization of Obesity-Associated Insulin Resistance through Immunotherapy ». *Nature Medicine* 15, n° 8 (août 2009): 921-29. <https://doi.org/10.1038/nm.2001>.

Bibliographie

- Wu, Chunli, Maggie Haitian Wang, Xing Lu, Ka Chun Chong, Jason He, Chun-Yip Yau, Mark Hui, et al. « Concurrent Epidemics of Influenza A/H3N2 and A/H1N1pdm in Southern China: A Serial Cross-Sectional Study ». *The Journal of Infection* 72, n° 3 (mars 2016): 369-76. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.12.013>.
- Wu, Davina, Ari B. Molofsky, Hong-Erh Liang, Roberto R. Ricardo-Gonzalez, Hani A. Jouihan, Jennifer K. Bando, Ajay Chawla, et Richard M. Locksley. « Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis ». *Science (New York, N.Y.)* 332, n° 6026 (8 avril 2011): 243-47. <https://doi.org/10.1126/science.1201475>.
- Wu, Dayong, Zhihong Ren, Munkyoung Pae, Weimin Guo, Xuelin Cui, Alfred H. Merrill, et Simin Nikbin Meydani. « Aging Up-Regulates Expression of Inflammatory Mediators in Mouse Adipose Tissue¹ ». *The Journal of Immunology* 179, n° 7 (1 octobre 2007b): 4829-39. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.7.4829>.
- Wu, Huaizhu, Sudip Ghosh, Xiaoyuan Dai Perrard, Lili Feng, Gabriela E. Garcia, Jerry L. Perrard, John F. Sweeney, et al. « T-Cell Accumulation and Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted Upregulation in Adipose Tissue in Obesity ». *Circulation* 115, n° 8 (27 février 2007a): 1029-38. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.638379>.
- Wu, Jing, Yuheng Shi, Xiaoyan Pan, Shuang Wu, Ruixia Hou, Yong Zhang, Tiansheng Zhong, et al. « SARS-CoV-2 ORF9b inhibits RIG-I-MAVS antiviral signaling by interrupting K63-linked ubiquitination of NEMO ». *Cell Reports* 34, n° 7 (16 février 2021): 108761. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108761>.
- Wu, Xiao-Xin, Ling-Zhai Zhao, Song-Jia Tang, Tian-Hao Weng, Wei-Gen Wu, Shu-Hao Yao, Hai-Bo Wu, et al. « Novel pathogenic characteristics of highly pathogenic avian influenza virus H7N9: viraemia and extrapulmonary infection ». *Emerging Microbes & Infections* 9, n° 1 (18 mai 2020): 962-75. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1754135>.
- Xia, Sheng, Haibo Sha, Liu Yang, Yewei Ji, Suzanne Ostrand-Rosenberg, et Ling Qi. « Gr-1⁺ CD11b⁺ Myeloid-Derived Suppressor Cells Suppress Inflammation and Promote Insulin Sensitivity in Obesity* ». *Journal of Biological Chemistry* 286, n° 26 (1 juillet 2011): 23591-99. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.237123>.
- Xiang, Qun, Zeqing Feng, Bo Diao, Chao Tu, Qinghua Qiao, Han Yang, Yi Zhang, et al. « SARS-CoV-2 Induces Lymphocytopenia by Promoting Inflammation and Decimates Secondary Lymphoid Organs ». *Frontiers in Immunology* 12 (2021). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.661052>.
- Xiao, Fei, Jing Sun, Yonghao Xu, Fang Li, Xiaofang Huang, Heying Li, Jingxian Zhao, Jicheng Huang, et Jincun Zhao. « Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19 ». *Emerging Infectious Diseases* 26, n° 8 (août 2020): 1920-22. <https://doi.org/10.3201/eid2608.200681>.
- Xu, Ming, Allyson K Palmer, Husheng Ding, Megan M Weivoda, Tamar Pirtskhalava, Thomas A White, Anna Sepe, et al. « Targeting senescent cells enhances adipogenesis and metabolic function in old age ». Édité par Andrew Dillin. *eLife* 4 (19 décembre 2015b): e12997. <https://doi.org/10.7554/eLife.12997>.

Bibliographie

- Xu, Ming, Tamara Tchkonina, Husheng Ding, Mikolaj Ogrodnik, Ellen R. Lubbers, Tamar Pirtskhalava, Thomas A. White, et al. « JAK inhibition alleviates the cellular senescence-associated secretory phenotype and frailty in old age ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112, n° 46 (17 novembre 2015a): E6301-10. <https://doi.org/10.1073/pnas.1515386112>.
- Yancy, Clyde W., et Gregg C. Fonarow. « Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and the Heart—Is Heart Failure the Next Chapter? » *JAMA Cardiology* 5, n° 11 (1 novembre 2020): 1216-17. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3575>.
- Yang, Hyunwon, Yun-Hee Youm, Bolormaa Vandanmagsar, Anthony Ravussin, Jeffrey M. Gimble, Frank Greenway, Jacqueline M. Stephens, Randall L. Mynatt, et Vishwa Deep Dixit. « Obesity Increases the Production of Proinflammatory Mediators from Adipose Tissue T Cells and Compromises TCR Repertoire Diversity: Implications for Systemic Inflammation and Insulin Resistance ». *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 185, n° 3 (1 août 2010): 1836-45. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000021>.
- Yang, Mei-Lin, Chung-Teng Wang, Shiu-Ju Yang, Chia-Hsing Leu, Shun-Hua Chen, Chao-Liang Wu, et Ai-Li Shiau. « IL-6 ameliorates acute lung injury in influenza virus infection ». *Scientific Reports* 7 (6 mars 2017): 43829. <https://doi.org/10.1038/srep43829>.
- Yeoh, Yun Kit, Tao Zuo, Grace Chung-Yan Lui, Fen Zhang, Qin Liu, Amy YL Li, Arthur CK Chung, et al. « Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19 ». *Gut* 70, n° 4 (avril 2021): 698-706. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323020>.
- Yildiz, Soner, Béryll Mazel-Sanchez, Matheswaran Kandasamy, Balaji Manicassamy, et Mirco Schmolke. « Influenza A Virus Infection Impacts Systemic Microbiota Dynamics and Causes Quantitative Enteric Dysbiosis ». *Microbiome* 6, n° 1 (10 janvier 2018): 9. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0386-z>.
- Yokoyama, Wayne M. « Natural killer cell receptors ». *Current Opinion in Immunology* 10, n° 3 (1 juin 1998): 298-305. [https://doi.org/10.1016/S0952-7915\(98\)80168-4](https://doi.org/10.1016/S0952-7915(98)80168-4).
- Youm, Yun-Hee, Hyunwon Yang, Raj Amin, Steven R. Smith, Todd Leff, et Vishwa D. Dixit. « Thiazolidinedione Treatment and Constitutive-PPAR γ Activation Induces Ectopic Adipogenesis and Promotes Age-Related Thymic Involution ». *Aging Cell* 9, n° 4 (2010): 478-89. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2010.00574.x>.
- Youm, Yun-Hee, Hyunwon Yang, Yuxiang Sun, Roy G. Smith, Nancy R. Manley, Bolormaa Vandanmagsar, et Vishwa Deep Dixit. « Deficient Ghrelin Receptor-Mediated Signaling Compromises Thymic Stromal Cell Microenvironment by Accelerating Thymic Adiposity * ». *Journal of Biological Chemistry* 284, n° 11 (13 mars 2009): 7068-77. <https://doi.org/10.1074/jbc.M808302200>.
- Yu, Lili, Xiaoying Zhang, Sarah Ye, Hongkai Lian, Hui Wang, et Jianping Ye. « Obesity & COVID-19: mechanistic insights from adipose tissue ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 9 mars 2022, dgac137. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac137>.

Bibliographie

- Yudanin, Naomi A., Frederike Schmitz, Anne-Laure Flamar, Joseph J.C. Thome, Elia Tait Wojno, Jesper B. Moeller, Melanie Schirmer, et al. « Spatial and Temporal Mapping of Human Innate Lymphoid Cells Reveals Elements of Tissue Specificity ». *Immunity* 50, n° 2 (février 2019): 505-519.e4. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.01.012>.
- Zakaroff-Girard, A., C. Belles, F. Umuhoza, J. Fontaine, et A. Bouloumié. « Les cellules immunes résidentes du tissu adipeux ». *Médecine des Maladies Métaboliques* 13 (juin 2019): 331-34. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(19\)30092-6](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(19)30092-6).
- Zande, Hendrik J. P. van der, Anna Zawistowska-Deniziak, et Bruno Guigas. « Immune Regulation of Metabolic Homeostasis by Helminths and Their Molecules ». *Trends in Parasitology* 35, n° 10 (octobre 2019): 795-808. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2019.07.014>.
- Zang, Ruochen, Maria Florencia Gomez Castro, Broc T. McCune, Qiru Zeng, Paul W. Rothlauf, Naomi M. Sonnek, Zhuoming Liu, et al. « TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes ». *Science Immunology* 5, n° 47 (13 mai 2020): eabc3582. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abc3582>.
- Zebedee, S L, et R A Lamb. « Influenza A virus M2 protein: monoclonal antibody restriction of virus growth and detection of M2 in virions. » *Journal of Virology* 62, n° 8 (août 1988): 2762-72.
- Zeng, Cong, John P. Evans, Tiffany King, Yi-Min Zheng, Eugene M. Oltz, Sean P. J. Whelan, Linda J. Saif, Mark E. Peeples, et Shan-Lu Liu. « SARS-CoV-2 spreads through cell-to-cell transmission ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 119, n° 1 (4 janvier 2022): e2111400119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2111400119>.
- Zeng, Mao-Seng, Wen-Di Yu, Hui-Xian Wang, Pei-Ping Xu, et Jin-Yuan Liu. « Puerarin Reduces Impairment of Intestinal and Adipose Immune Responses to Influenza Virus Infection in Mice ». *Archives of Virology* 166, n° 9 (1 septembre 2021): 2387-97. <https://doi.org/10.1007/s00705-021-05112-z>.
- Zewari, S., P. Vos, F. van den Elshout, R. Dekhuijzen, et Y. Heijdra. « Obesity in COPD: Revealed and Unrevealed Issues ». *COPD* 14, no 6 (décembre 2017): 663-73. <https://doi.org/10.1080/15412555.2017.1383978>.
- Zhang, Dan, Rui Guo, Lei Lei, Hongjuan Liu, Yawen Wang, Yili Wang, Hongbo Qian, et al. « Frontline Science: COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes ». *Journal of Leukocyte Biology* 109, n° 1 (11 octobre 2020): 13-22. <https://doi.org/10.1002/JLB.4HI0720-470R>.
- Zhang, Fang, Guiyang Hao, Mengle Shao, Kien Nham, Yu An, Qiong Wang, Yi Zhu, et al. « An Adipose Tissue Atlas: An Image-Guided Identification of Human-like BAT and Beige Depots in Rodents ». *Cell Metabolism* 27, n° 1 (janvier 2018): 252-262.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.12.004>.
- Zhang, Fen, Raphaela I. Lau, Qin Liu, Qi Su, Francis K. L. Chan, et Siew C. Ng. « Gut Microbiota in COVID-19: Key Microbial Changes, Potential Mechanisms and Clinical Applications ». *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 20, n° 5 (mai 2023a): 323-37. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00698-4>.

Bibliographie

- Zhang, Ling-juan, Christian F. Guerrero-Juarez, Tissa Hata, Sagar P. Bapat, Raul Ramos, Maksim V. Plikus, et Richard L. Gallo. « Dermal adipocytes protect against invasive *Staphylococcus aureus* skin infection ». *Science (New York, N.Y.)* 347, n° 6217 (2 janvier 2015): 67-71. <https://doi.org/10.1126/science.1260972>.
- Zhang, Shouping, Bin Hu, Jingfei Xu, Qiuxuan Ren, Lirong Wang, et Sanhu Wang. « Influenza A virus infection induces liver injury in mice ». *Microbial Pathogenesis* 137 (décembre 2019a): 103736. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103736>.
- Zhang, Yi-Xiang, Min-Yi Ou, Zi-Han Yang, Yu Sun, Qing-Feng Li, et Shuang-Bai Zhou. « Adipose tissue aging is regulated by an altered immune system ». *Frontiers in Immunology* 14 (2023b). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1125395>.
- Zhang, Zhuzhen, Mengle Shao, Chelsea Hepler, Zhenzhen Zi, Shangang Zhao, Yu A. An, Yi Zhu, et al. « Dermal Adipose Tissue Has High Plasticity and Undergoes Reversible Dedifferentiation in Mice ». *The Journal of Clinical Investigation* 129, n° 12 (2 décembre 2019b): 5327-42. <https://doi.org/10.1172/JCI130239>.
- Zhao, Jincun, Christine Wohlford-Lenane, Jingxian Zhao, Erica Fleming, Thomas E. Lane, Paul B. McCray, et Stanley Perlman. « Intranasal Treatment with Poly(I:C) Protects Aged Mice from Lethal Respiratory Virus Infections ». *Journal of Virology* 86, n° 21 (novembre 2012): 11416-24. <https://doi.org/10.1128/JVI.01410-12>.
- Zhao, Jincun, Jingxian Zhao, Kevin Legge, et Stanley Perlman. « Age-related increases in PGD2 expression impair respiratory DC migration, resulting in diminished T cell responses upon respiratory virus infection in mice ». *The Journal of Clinical Investigation* 121, n° 12 (1 décembre 2011): 4921-30. <https://doi.org/10.1172/JCI59777>.
- Zheng, Jian, Yuhang Wang, Kun Li, David K Meyerholz, Chantal Allamargot, et Stanley Perlman. « Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2–Induced Immune Activation and Death of Monocyte-Derived Human Macrophages and Dendritic Cells ». *The Journal of Infectious Diseases* 223, n° 5 (1 mars 2021a): 785-95. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa753>.
- Zheng, Meijuan, Yong Gao, Gang Wang, Guobin Song, Siyu Liu, Dandan Sun, Yuanhong Xu, et Zhigang Tian. « Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients ». *Cellular and Molecular Immunology* 17, n° 5 (mai 2020b): 533-35. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>.
- Zheng, Min, Rajendra Karki, Evan Peter Williams, Dong Yang, Elizabeth Fitzpatrick, Peter Vogel, Colleen Beth Jonsson, et Thirumala-Devi Kanneganti. « TLR2 Senses the SARS-CoV-2 Envelope Protein to Produce Inflammatory Cytokines ». *Nature Immunology* 22, n° 7 (juillet 2021b): 829-38. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00937-x>.
- Zheng, Wenjie, et Yizhi Jane Tao. « Structure and Assembly of the Influenza A Virus Ribonucleoprotein Complex ». *FEBS Letters* 587, n° 8 (2013): 1206-14. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.02.048>.

Bibliographie

- Zheng, Zhaohai, Fang Peng, Buyun Xu, Jingjing Zhao, Huahua Liu, Jiahao Peng, Qingsong Li, et al. « Risk Factors of Critical & Mortal COVID-19 Cases: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis ». *Journal of Infection* 81, n° 2 (1 août 2020a): e16-25. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>.
- Zhou, Peng, Xing-Lou Yang, Xian-Guang Wang, Ben Hu, Lei Zhang, Wei Zhang, Hao-Rui Si, et al. « A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat Origin ». *Nature* 579, n° 7798 (mars 2020a): 270-73. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
- Zhou, Runhong, Kelvin Kai-Wang To, Yik-Chun Wong, Li Liu, Biao Zhou, Xin Li, Haode Huang, et al. « Acute SARS-CoV-2 Infection Impairs Dendritic Cell and T Cell Responses ». *Immunity* 53, n° 4 (13 octobre 2020b): 864-877.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.026>.
- Zickler, Martin, Stephanie Stanelle-Bertram, Sandra Ehret, Fabian Heinrich, Philine Lange, Berfin Schaumburg, Nancy Mounogou Kouassi, et al. « Replication of SARS-CoV-2 in adipose tissue determines organ and systemic lipid metabolism in hamsters and humans ». *Cell Metabolism* 34, n° 1 (4 janvier 2022): 1-2. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.12.002>.
- Zohar, Tomer, Carolin Loos, Stephanie Fischinger, Caroline Atyeo, Chuangqi Wang, Matthew D. Slein, John Burke, et al. « Compromised Humoral Functional Evolution Tracks with SARS-CoV-2 Mortality ». *Cell* 183, n° 6 (10 décembre 2020): 1508-1519.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.052>.
- Zuo, Tao, Qin Liu, Fen Zhang, Grace Chung-Yan Lui, Eugene YK Tso, Yun Kit Yeoh, Zigui Chen, et al. « Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19 ». *Gut* 70, n° 2 (février 2021): 276-84. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322294>.
- Zuo, Yu, Srilakshmi Yalavarthi, Hui Shi, Kelsey Gockman, Melanie Zuo, Jacqueline A. Madison, Christopher Blair, et al. « Neutrophil extracellular traps in COVID-19 ». *JCI Insight* 5, n° 11 (2020): e138999. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.138999>.

Annexe

Article

Diet-Induced Obesity and NASH Impair Disease Recovery in SARS-CoV-2-Infected Golden Hamsters

François Briand ^{1,†}, Valentin Sencio ^{2,†}, Cyril Robil ², Séverine Heumel ², Lucie Deruyter ², Arnaud Machelart ², Johanna Barthelemy ², Gemma Bogard ², Eik Hoffmann ², Fabrice Infanti ³, Oliver Domenig ⁴, Audrey Chabrat ⁵, Virgile Richard ⁵, Vincent Prévot ⁶, Ruben Nogueiras ⁷, Isabelle Wolowczuk ², Florence Pinet ⁸, Thierry Sulpice ¹ and François Trottein ^{2,*}

¹ Physiogenex SAS, F-31750 Escalquens, France

² Univ. Lille, CNRS, INSERM, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1019-UMR 9017-CIIL-Center for Infection and Immunity of Lille, F-59000 Lille, France

³ PLETHA, Institut Pasteur de Lille, F-59000 Lille, France

⁴ Attoquant Diagnostics, A-1010 Vienna, Austria

⁵ Sciempath Labo, F-37270 Larçay, France

⁶ Univ. Lille, INSERM, CHU Lille, Laboratory of Development and Plasticity of the Neuroendocrine Brain, Lille Neuroscience & Cognition, UMR-S 1172, European Genomic Institute for Diabetes (EGID), F-59000 Lille, France

⁷ Center for Research in Molecular Medicine and Chronic Diseases (CiMUS), S-15781 Santiago de Compostela, Spain

⁸ Univ. Lille, INSERM, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1167-RIID-AGE-Facteurs de Risque et Déterminants Moléculaires des Maladies Liées au Vieillessement, F-59000 Lille, France

* Correspondence: francois.trottein@pasteur-lille.fr

† These authors contributed equally to this work.



Citation: Briand, F.; Sencio, V.; Robil, C.; Heumel, S.; Deruyter, L.; Machelart, A.; Barthelemy, J.; Bogard, G.; Hoffmann, E.; Infanti, F.; et al. Diet-Induced Obesity and NASH Impair Disease Recovery in SARS-CoV-2-Infected Golden Hamsters. *Viruses* **2022**, *14*, 2067. <https://doi.org/10.3390/v14092067>

Academic Editor: Karl Boehme

Received: 5 August 2022

Accepted: 14 September 2022

Published: 17 September 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Obese patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) are prone to severe forms of COVID-19. There is an urgent need for new treatments that lower the severity of COVID-19 in this vulnerable population. To better replicate the human context, we set up a diet-induced model of obesity associated with dyslipidemia and NASH in the golden hamster (known to be a relevant preclinical model of COVID-19). A 20-week, free-choice diet induces obesity, dyslipidemia, and NASH (liver inflammation and fibrosis) in golden hamsters. Obese NASH hamsters have higher blood and pulmonary levels of inflammatory cytokines. In the early stages of a SARS-CoV-2 infection, the lung viral load and inflammation levels were similar in lean hamsters and obese NASH hamsters. However, obese NASH hamsters showed worse recovery (i.e., less resolution of lung inflammation 10 days post-infection (dpi) and lower body weight recovery on dpi 25). Obese NASH hamsters also exhibited higher levels of pulmonary fibrosis on dpi 25. Unlike lean animals, obese NASH hamsters infected with SARS-CoV-2 presented long-lasting dyslipidemia and systemic inflammation. Relative to lean controls, obese NASH hamsters had lower serum levels of angiotensin-converting enzyme 2 activity and higher serum levels of angiotensin II—a component known to favor inflammation and fibrosis. Even though the SARS-CoV-2 infection resulted in early weight loss and incomplete body weight recovery, obese NASH hamsters showed sustained liver steatosis, inflammation, hepatocyte ballooning, and marked liver fibrosis on dpi 25. We conclude that diet-induced obesity and NASH impair disease recovery in SARS-CoV-2-infected hamsters. This model might be of value for characterizing the pathophysiologic mechanisms of COVID-19 and evaluating the efficacy of treatments for the severe forms of COVID-19 observed in obese patients with NASH.

Keywords: obesity; non-alcoholic steatohepatitis; coronavirus disease 2019; SARS-CoV-2; hamster

1. Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19, caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)) is still a global health problem, with millions of infected individuals and deaths worldwide [1]. In most individuals, SARS-CoV-2 infections are

generally asymptomatic or induce only mild symptoms. However, the infection can lead to severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and death in patients with risk factors such as old age, male sex, hypertension, diabetes, chronic lung disease, heart, liver, and kidney diseases, and cancer [2]. Importantly, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and obesity are known to be major risk factors for severe COVID-19 [3,4].

The links between obesity, NAFLD, and severe COVID-19 can be viewed in the context of greater urbanization, low physical activity, and constantly available, energy-dense food, which are driving a dramatic increase in the prevalence of obesity and type-2 diabetes worldwide [5]. The prevalence of NAFLD is also increasing because the disease is strongly correlated with both obesity and type-2 diabetes [6]. NAFLD covers a spectrum of disorders, ranging from liver steatosis to non-alcoholic steatohepatitis (NASH). NASH is associated with inflammatory infiltrates, hepatocyte “ballooning”, and fibrosis, all of which increase the likelihood of disease progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma [7]. Although the causal nature of the relationships has not yet been confirmed, NAFLD and liver fibrosis are also associated with an elevated risk of cardiovascular events and functional cardiac abnormalities [8].

It is still not clear how the abovementioned metabolic comorbidities drive the severity of COVID-19. Adipose tissue inflammation and immune impairments might contribute to disease severity [9] and compromise vaccine efficacy in obese individuals [10]. Furthermore, angiotensin II (the pro-inflammatory and pro-fibrotic effector of the activated renin-angiotensin system (RAS)) might influence the severity of COVID-19 [11]. Today’s vaccines are available to prevent SARS-CoV-2 infection and/or to lower the severity of COVID-19, and several drugs with antiviral and/or anti-inflammatory activities are also being repositioned or developed for the prevention or treatment of severe COVID-19 [12]. Preclinical animal models are required to rapidly validate these therapeutic strategies and thus counter the still-present threat of COVID-19. However, the use of non-human primates as preclinical animal models raises ethical concerns and has a low throughput [13]. Since the SARS-CoV-2 spike protein does not bind to the murine angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) entry receptor, the transgenic expression of human ACE2, or virus adaptation, is required in murine models. This can result in major differences; for example, SARS-CoV-2 infection leads to lethal encephalitis in transgenic human ACE2-expressing mice, which limits the translation of the results to the clinic [14]. The impact of obesity on COVID-19 outcomes has been studied in C57BL/KsJ-*db/db* mice, using a mouse-adapted SARS-CoV-2 strain [15]. However, leptin receptor deficiency does not replicate the human context, i.e., the prevalence of leptin receptor deficiency is only 0–3% [16]. Furthermore, mice do not have the same lipid/lipoprotein metabolism [17,18], bile acid profile [19], and diet-induced NASH characteristics as humans; for example, hepatocyte ballooning is not observed in these animals [20]. These differences further limit the use of murine models for the evaluation of the putative links between COVID-19, obesity, and NASH. In contrast, the golden hamster has emerged as a useful model of SARS-CoV-2 infection.

The SARS-CoV-2 spike protein binds to hamster ACE2, and the resulting lung disease shares several features with COVID-19 [21–23]. In the golden Syrian hamster model, however, SARS-CoV-2 infection does not lead to severe clinical symptoms [22,24]. This experimental model can be improved through the use of nutritional approaches. For instance, relative to controls, the dyslipidemia and fatty liver induced by a Western (i.e., high-fat, high-sugar) diet increase the severity of the lung disease and delay functional lung recovery from a SARS-CoV-2 infection [25]. The latter study did not describe the impact of SARS-CoV-2 infection in terms of liver damage. To better replicate the human context, a better preclinical hamster model (i.e., developing obesity, NASH, and liver fibrosis) is urgently needed. We have recently established the free-choice-diet-induced obese hamster model, which develops obesity, dyslipidemia, NASH, and liver fibrosis [26,27]. Our recent data validated the interest in developing this preclinical model of COVID-19 [28]. Relative to the control animals, albeit with an identical viral load, more lung and liver inflammation developed during the acute phase of SARS-CoV-2 infection in this hamster model of obesity

with metabolic comorbidities. In the present study, we investigated the long-term effects of SARS-CoV-2 infection on obese NASH hamsters. The results indicate that obesity and NASH impair disease recovery in SARS-CoV-2-infected hamsters (higher levels of lung fibrosis and failure to recover the initial body weight) and sustain the dyslipidemic, inflammatory profile and liver damage, which are indicative of long-term sequelae. Hence, this nutritional model might be valuable for the further investigation of mechanisms leading to sustained disease outcomes and drug efficacy in order to control COVID-19 in obese NASH patients.

2. Materials and Methods

2.1. Animals, Diet, Virus, and Infection

Male golden Syrian hamsters (age at the start of the study: 4 weeks) were purchased from Janvier Labs (Le Genest-St-Isle, France). A first set of experiments were performed on non-infected animals (Experiment #1, Supplementary Figure S1A). After a five-day acclimation period, ten golden hamsters were fed for up to 20 weeks with either a control chow diet (5.1% fat, 19.3% protein, 55.5% carbohydrates, minerals 4.6%, fiber 4%, and humidity 11.5%, SAFE Diets, Augy, France) with access to regular laboratory animal drinking water, or a free-choice diet (Supplementary Figure S2). The latter consisted of a choice (within the same cage) between control chow and regular drinking water or a previously described high-fat/high-cholesterol diet with vegetable oils as the fat source (55% control chow (SAFE Diets), 20% peanut butter paste (Skippy, Hormel Foods Corporation, Austin, MN, USA) and 25% hazelnut paste (Nustikao, Leclerc, Ivry-sur-Seine, France); 40.8% fat, 14.8% protein, 44.4% carbohydrates, and 0.5% cholesterol, overall) and 10% fructose-enriched drinking water [26]. After 20 weeks of the diet, hamsters were fasted for 6 h and anesthetized with isoflurane. A retro-orbital blood sample was collected for biochemical assays. The animals were then euthanized and exsanguinated with saline prior to organ collection (the lung and the liver) for biochemical assays and histologic assessments.

In a second set of experiments (Experiment #2, Supplementary Figure S1B), thirty golden hamsters were fed with either a control chow diet or a free-choice diet for 20 weeks and then transferred to the Institut Pasteur de Lille biosafety level 3 (BSL3) facility (Lille, France) for infection with SARS-CoV-2. Animals were infected intranasally with a sublethal dose of the SARS-CoV-2 clinical isolate BetaCoV/France/IDF/0372/2020 strain (Wuhan origin), supplied by the French National Reference Center for Respiratory Viruses (hosted by the Institut Pasteur, Paris, France) [29]. The SARS-CoV-2 isolate had been passaged three times on Vero cells and once on Vero E6 cells before the infection. The virus had been checked by sequencing to ensure that the original seed virus had not mutated. Animals were anesthetized by the intraperitoneal injection of 300 μ L of phosphate-buffered saline (PBS), containing ketamine (100 mg/kg), atropine (0.75 mg/kg), and Valium (2.5 mg/kg), and were then infected intranasally with 100 μ L of Dulbecco's Modified Eagle's medium (DMEM) with or without SARS-CoV-2 (2×10^4 50% tissue culture infectious dose, TCID₅₀). The TCID₅₀ corresponded to the viral titer at which 50% of the infected cells displayed a cytopathic effect. Body weight was monitored after SARS-CoV-2 infection. All animals were infected and kept in isolators within the BSL3 facility. For the tissue collection, animals were euthanized by the intraperitoneal injection of 140 mg/kg pentobarbital sodium. Blood, lung, and liver samples were collected from non-infected (mock) hamsters and from SARS-CoV-2-infected hamsters 4, 7, 10, and 25 days post-infection (dpi). The right lobes of the lung were used to quantify the viral load and gene expression levels and the left lobe was used in histologic analyses. Between 5 and 8 lean and obese NASH hamsters were analyzed per time point.

2.2. Determination of the Viral Load and the Median Tissue Culture Infectious Dose

Infectious viral titers and viral RNA levels were, respectively, quantified with the Reed & Muench TCID₅₀ assay and quantitative reverse-transcription PCR (RT-qPCR) tests. The titration of live infectious virus was performed as follows. Tissue was homogenized

in Lysing Matrix D tubes containing 1 mL of PBS, using the mixer mill MM 400 (Retsch, Haan, Germany) (15 min, 15 Hz). After centrifugation at $15,000\times g$ for 5 min, the clarified supernatant was harvested for live virus titration. For the TCID₅₀ assay, the supernatant was serially diluted in DMEM containing 1% penicillin/streptomycin, and the dilutions were transferred onto Vero E6 cells on 96-well plates. Briefly, serial 10-fold dilutions of each sample were inoculated onto a Vero E6 cell monolayer in duplicate and cultured in DMEM supplemented with 2% fetal bovine serum (Invitrogen, Waltham, MA, USA) and 1% penicillin/streptomycin and L-glutamine. The cultures were observed for cytopathic effects daily for 5 or 6 days. Viral RNA in the lung tissue was quantified as follows. Briefly, the tissue was homogenized in 1 mL of RA1 buffer from the NucleoSpin RNA Kit, containing 20 mM of tris(2-carboxyethyl) phosphine (Macherey Nagel, Hoerd, France). Total RNA in the tissue homogenate was extracted with the NucleoSpin RNA Kit (Macherey Nagel, Hoerd, France) and eluted in 60 μ L of water.

2.3. Assessment of the Gene Expression (RT-qPCR Assays)

RT-qPCR assays was performed on lung and liver samples collected on dpi 0, 4, 7, and 10. The RNA was reverse-transcribed with the High-Capacity cDNA Archive Kit (Life Technologies, Courtaboeuf, France). The resulting cDNA was amplified using SYBR Green-based real-time PCR and QuantStudio™ 12K Flex Real-Time PCR systems (Applied Biosystems™, Villebon-sur-Yvette, France), according to the manufacturer's instructions. The expression was normalized against the *ACTG1* housekeeping gene encoding γ -actin. Specific primers were designed using Primer Express software (Applied Biosystems) and ordered from Eurofins Scientifics (Ebersberg, Germany) (Table 1). Relative mRNA levels ($2^{-\Delta\Delta Ct}$) were determined by comparing the respective PCR cycle thresholds (Ct) for the gene of interest and the housekeeping gene (ΔCt) and those for the infected vs. mock groups ($\Delta\Delta Ct$). Viral RNA loads were normalized against γ -actin expression levels (ΔCt).

Table 1. The qPCR primer sequences.

Gene	GenBank ID	Forward Sequence (5'-3')	Reverse Sequence (5'-3')
<i>Ccl2</i>	XM_005076967.4	TGCTAACTTGACGCAAGCTCC	AAGTTCITGAGTCTGCGGTGG
<i>Cyp7a1</i>	XM_005066730	AGCAACTGACTGTGCCTAGGAAA	GGAACCTCAGGCAGTGAGAACAGA
<i>Fas</i>	XM_013112078	GGCAACTCTGGTATGTTCACCTTC	CCTTCTGGCCAITTTTACCTTTTCT
<i>Il1b</i>	XM_005068610	GAAGTCAAAAACCAAGGTGGAGTTT	TCTGTGTGAGAGGTGCTGATGT
<i>Il6</i>	XM_005087110	CCATGAGGTCTACTCGGAAA	GACCACAGTGAATGTCCACAGATC
<i>Il10</i>	XM_005079860.3	GGTTGCCAAAACCTTATCAGAAAATG	TTACCTGTTCCACAGCCTTG
<i>Infg</i>	NM_001281631.1	TGTTGCTCTGCCTCACTCAGG	AAGACGAGGTCCCCTCCATTC
<i>Isg15</i>	XM_013119951.3	CTG GTG CCC CTG ACT AAC T	CTG TCA TTC CGC ACC AGG AT
<i>Mx1</i>	XM_021229467.1	GGTATCGTACCAGGTGCC	GGTCTGGAACACTTGGGGAG
<i>RdRp</i>	/	GTGARATGGTCATGTGTGGCGG	CARATGTTAAASACACTATTAGCATA
<i>Tgfb1</i>	XM_013125593	CGGGATCAGCCTCAAACG	TGAGGAGCAGGAAGGGTCTGT
<i>Srelf1</i>	XM_005067680	TTAGGGACCTTTGTCACTGGCT	AGGTCGGCATGATCCTGATT

2.4. Histopathology

Lung tissue was fixed in PBS with 4% formaldehyde for 7 days, rinsed in PBS, transferred to a 70% ethanol solution, and embedded into paraffin blocks. Tissue sections (thickness: 4 μ m) were stained with hematoxylin and eosin (H&E) and scanned with a Nanozoomer (Hamamatsu Photonics, Massy, France). Morphologic changes in the lungs were rated semi-quantitatively using a dual histopathology scoring system adapted from Imai et al. [30] and Meyerholz and Beck [31]. A total of nine parameters ((i) cellular death/necrosis, (ii) alveolar and/or perivascular edema, (iii) hyaline membranes or fibrin, (iv) inflammation, (v) thrombi, (vi) congestion, (vii) hemorrhage, (viii) type-II hyperplasia, and (ix) syncytia) were qualitatively assessed with a score from 0 to 4 (0 = absent; 1 = 1–10% of the lung section affected; 2 = 11–25% affected; 3 = 26–50% affected; 4 = >50% of the lung section affected) and ranked. To evaluate the presence of pulmonary fibrosis on dpi 0 and

25, the Sirius-Red-stained area on scanned sections from Experiment #2 was measured using a computer-assisted, automated, whole-section histomorphometric image analysis technique (Visiopharm, Hørsholm, Denmark). The morphometric evaluation was performed on virtual whole sections at a magnification of 20 (corresponding to 0.46 $\mu\text{m}/\text{pixel}$). An algorithm for Sirius Red morphometric measurements of lung-stained sections was generated with the Bayesian linear segmentation tool in the software package, which was further refined through training on a subset of sections from 5 animals. Major histology section artefacts, such as large vascular and peribronchiolar structures, and alveolar lumen were automatically dissected and removed from the area of interest. The Sirius-Red-positive area (in mm^2) was measured and expressed as a percentage of the area of interest. The accuracy of the morphometric evaluation was checked for each individual image. The liver histology assessments (H&E and Sirius Red staining), NAFLD activity scoring, and Sirius Red labeling have been described previously [27].

2.5. Biochemical Assays and Measurement of Circulating ACE2, ACE, and Renin Activities

Serum samples were assayed with a Pentra 400 machine and the corresponding assay kits (Horiba France SAS, Longjumeau, France), as described previously [26,27]. Serum equilibrium levels of angiotensin peptides (Ang I, Ang II, Ang-[1–7], and Ang-[1–5]) were measured using a liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS) technique (Attoquant Diagnostics, Vienna, Austria), as described previously [32]. Serum ACE activity (Ang II/Ang I) and serum renin activity (Ang I + Ang II) were calculated from the angiotensin peptide levels. Serum ACE2 activity was measured using a fluorometric assay kit (BioVision, Milpitas, CA, USA). Commercial ELISA kits were used to assay interleukin (IL)-6 (Fine Test, Wuhan, China) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) (MyBiosource, San Diego, CA, USA).

2.6. Statistical Analyses

The data are expressed as the mean \pm standard deviation (SD) unless stated otherwise. Statistical analyses were performed using GraphPad Prism software (version 6). Data were tested for normality using the D’Agostino–Pearson normality test. An unpaired, two-tailed Student’s *t*-test or a Mann–Whitney U test was used to compare the group of lean hamsters with the groups of obese NASH hamsters. Three or more groups were compared in a one-way analysis of variance, followed by Dunn’s post-test or the nonparametric Kruskal–Wallis test. Sidak’s multiple comparison test was used to detect significant differences in the percentage change from the initial body weight. The threshold for statistical significance was set to $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Free-Choice-Diet-Induced Obesity in Hamsters Is Associated with Dyslipidemia, NASH, and Inflammation

Compared with the chow-fed animals, the golden hamsters fed on a free-choice diet for 20 weeks developed metabolic disorders, which were characterized by excess body weight (mean value: 42% greater than in lean hamsters) and marked dyslipidemia, with higher serum levels of total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and triglycerides (Table 2). The free-choice-diet-fed hamsters also presented elevated serum alanine aminotransferase (ALT) levels, indicative of liver damage and/or inflammation. Compared with the lean animals, the obese hamsters had heavier livers and higher total cholesterol, triglyceride, and fatty acid levels, features that are indicative of liver steatosis (Table 2). Indeed, a histologic assessment of the liver (Figure 1A–D) and the histopathology score (Table 2) confirmed the presence of hepatic steatosis and inflammation in the obese hamsters but not in the lean hamsters. Obese hamsters also displayed hepatocyte ballooning, as evidenced by cytokeratin-18 immunostaining (Figure 1E,F). Relative to the lean hamsters, obese hamsters had a substantially higher fibrosis score (ranging from a score of 2 for perisinusoidal/periportal fibrosis to

a score of 3 for bridging fibrosis), as reflected by the higher percentage of Sirius Red labeling (Table 2 and Figure 1C,D). Overall, the total NAFLD activity score was markedly higher in obese hamsters than in lean hamsters, confirming that free-choice-diet-induced obesity was associated with NASH and liver fibrosis. Free-choice-diet-induced obesity and NASH were also associated with elevated systemic inflammation, as reflected by higher serum MCP-1 and IL-6 levels (Figure 1G). Interestingly, the obese NASH hamsters also presented elevated protein levels of IL-6 in the lungs (Figure 1H). Taken as a whole, these data show that a 20-week free-choice diet induces obesity, dyslipidemia, liver inflammation, and fibrosis (i.e., NASH) in the golden hamster. The blood and lung levels of inflammatory cytokines were higher in the obese NASH hamsters than in lean hamsters. Collectively, the obese NASH hamsters displayed not only the expected metabolic comorbidities (dyslipidemia and NASH/liver fibrosis) but also a pro-inflammatory profile with elevated serum levels of IL-6 and MCP-1 in the steady state, both of these inflammatory biomarkers being linked to the severity of COVID-19 in humans.

Table 2. Clinical and biochemical parameters in lean and obese NASH hamsters. Data are shown as mean \pm SD, $n = 10$ hamsters per group. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$ lean vs. obese NASH. Statistical analysis was performed using an unpaired 2-tailed Student *t*-test or a Mann–Whitney test.

Parameter	Lean	Obese NASH
Body weight (g)	137 \pm 9	194 \pm 11 ****
Serum total cholesterol (mmol/L)	2.68 \pm 0.43	5.57 \pm 0.79 ****
Serum HDL cholesterol (mmol/L)	2.14 \pm 0.47	4.70 \pm 0.91 ****
Serum LDL cholesterol (mmol/L)	0.40 \pm 0.22	0.79 \pm 0.20 ***
Serum triglycerides (mmol/L)	1.61 \pm 0.53	3.92 \pm 1.22 ****
Serum ALT (U/L)	97 \pm 17	128 \pm 35 *
Serum AST (U/L)	81 \pm 29	75 \pm 38
Liver weight (g)	5.4 \pm 0.4	10.7 \pm 1.0 ****
Hepatic total cholesterol (mmol/g liver)	14.7 \pm 2.1	157.6 \pm 20.6 ****
Hepatic triglycerides (mmol/g liver)	12.8 \pm 2.7	58.9 \pm 12.7 ****
Hepatic fatty acids (μ mol/g liver)	6.5 \pm 1.3	21.9 \pm 4.4 ****
Hepatic Steatosis score	0.0 \pm 0.0	2.3 \pm 0.5
Inflammation score	0.0 \pm 0.0	1.0 \pm 0.0
Ballooning score	0.0 \pm 0.0	1.0 \pm 0.0
Fibrosis score	1.0 \pm 0.0	2.6 \pm 0.5 ****
Liver %Sirius Red labelling	0.31 \pm 0.03	0.52 \pm 0.05 **
Total NAFLD score	1.0 \pm 0.0	6.9 \pm 0.6 ****

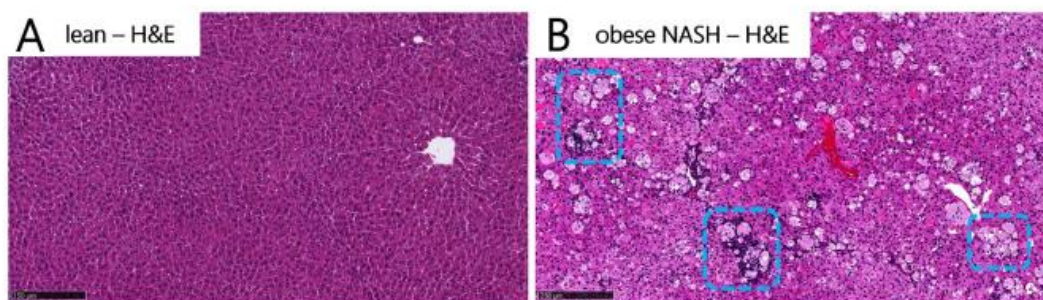


Figure 1. Cont.

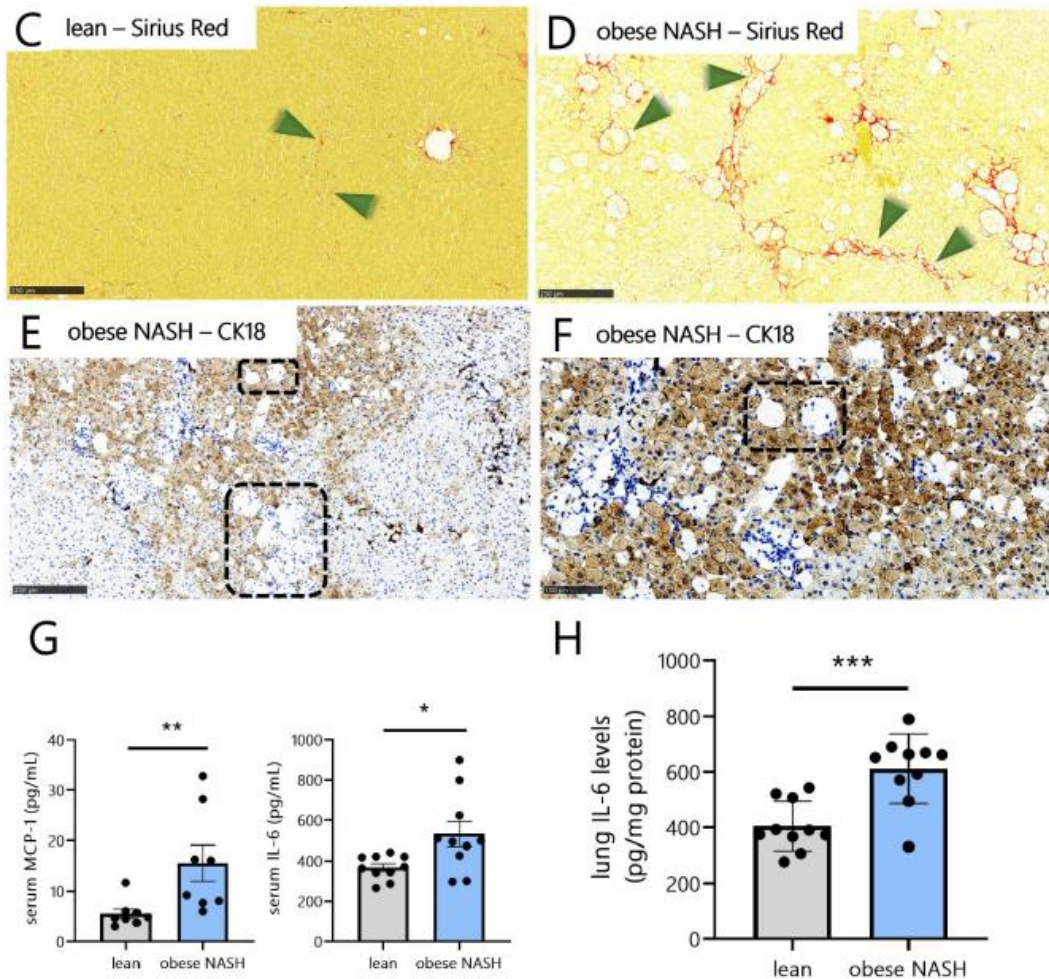


Figure 1. Free-choice-diet-induced obesity, NASH/liver fibrosis, and lung inflammation. (A–D) Representative liver histology images after H&E staining (A,B) and Sirius Red staining (C,D) of lean hamsters (A,C) and obese NASH hamsters (B,D), respectively. Blue dashed squares indicate inflammatory foci and hepatocyte ballooning, and green arrows indicate liver fibrosis. (E) Cytokeratin-18 (CK18) immunostaining of liver samples from obese NASH hamsters. Black dashed squares indicate clusters of ballooned hepatocytes lacking cytokeratin-18. (F) Hepatocyte ballooning is shown at a higher magnification. (G) Serum levels of MCP-1 and IL-6 and (H) lung levels of IL-6 protein in lean hamsters and obese NASH hamsters. Data are shown as the mean \pm SD ($n = 10$ animals per group). Significant differences were determined using an unpaired, two-tailed Student's *t*-test or a Mann–Whitney U test (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$). Scale bars: 250 μ m (A–F).

3.2. Obese NASH Hamsters Show High Levels of Lung Damage and Fibrosis and Fail to Recover Their Initial Body Weight during the Late Stages of SARS-CoV-2 Infection

Our recent data indicate that obese NASH hamsters develop more lung inflammation during the acute phase response of SARS-CoV-2 infection (until dpi 10) [28]. Here, we sought to determine the long-term effects of a SARS-CoV-2 infection on free-choice-diet-

induced obese NASH hamsters. Lean and obese NASH animals showed substantial body weight loss, starting on dpi 1 and peaking on dpi 7 (Figure 2A). The two groups did not differ with regard to weight loss and clinical symptoms (including ruffled fur and labored breathing). Whereas the lean hamsters had returned to their initial body weight by dpi 25, obese NASH hamsters had not, suggesting a weaker recovery from SARS-CoV-2 infection. On dpi 4, the lung viral load (according to a TCID₅₀ assay) was similar in the two groups of animals (Figure 2B), in line with our previous findings [28]. No infectious virus particles (in a TCID₅₀ assay) were detected on dpi 7 and thereafter (data not shown). These data were confirmed by quantification of the viral RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) expression in a qRT-PCR assay on dpi 4 (Figure 2C). Trace amounts of viral RNA were detected on dpi 7 (Figure 2C) but not on dpi 10 or 25 (data not shown). In line with these findings, the lean hamsters and obese NASH hamsters did not differ in their expression of the interferon (IFN)-stimulated genes (ISGs) *Isg15*, the IFN-induced GTP-binding protein *Mx1* on dpi 4 and 7 (Figure 2D and Supplementary Figure S3A), and the anti-inflammatory genes *Infg*, *Il10*, and *Il6* (Supplementary Figure S3B–D).

We next examined the signs of lung disease in SARS-CoV-2-infected animals. By dpi 4, both groups had developed acute bronchiointerstitial pneumonia, with moderate necrotizing bronchiolitis, congestion, discrete alveolar hemorrhage, intra-alveolar and interstitial infiltrations by neutrophils and macrophages, and bronchiolar epithelial cell death/necrosis (Supplementary Figure S3F–I). On dpi 7, more than 75% of the lung sections showed signs of subacute bronchiointerstitial pneumonia. This was characterized by extensive and intense hyperplasia of the bronchiolar epithelial cells and type-II alveolar pneumocytes, as well as interstitial, perivascular, and intra-alveolar mixed-cell inflammation. Infection was also associated with alveolar collapse, some hyaline membranes, hemorrhage, microvasculitis, and discrete thrombi. On dpi 4 and 7, the histopathologic score was similar in lean hamsters and obese NASH hamsters (Figure 2I). On dpi 10, the histopathologic damage ranged from subacute to chronic (Figure 2E,F). In lean hamsters, we observed mild to moderate hyperplasia of the type-II pneumocytes and inflammation due to lymphocytes and macrophages. The pulmonary changes were similar in obese NASH hamsters, although the inflammation, syncytial and alveolar hemorrhages, and hyperplasia of type-II pneumocytes were more extensive and more severe than in lean hamsters. On dpi 10, the histopathologic score was higher in obese NASH hamsters compared to lean hamsters (Figure 2I). On 25 dpi, the histopathologic scoring was markedly lower and had a more chronic profile than at earlier time points for both lean hamsters and obese NASH hamsters (Figure 2I). The lesions corresponded to mild or very mild perivascular, peribronchiolar, and septal lymphohistiocytic inflammation, thickening of the inter-alveolar septa, and mild or very mild hyperplasia of type-II pneumocytes. Lung fibrosis was assessed as the percentage of areas stained by Sirius Red dye (Figure 2G,H). In the steady state, the level of lung fibrosis was slightly higher in obese NASH hamsters than in lean hamsters (Figure 2J and Supplementary Figure S4). Infection with SARS-CoV-2 enhanced Sirius Red labeling in both the lean and NASH obese groups. Interestingly, on dpi 25, relative to the infected lean hamsters, lung fibrosis was markedly higher in obese NASH hamsters, with Sirius Red staining lining the alveolar ducts and inter-alveolar septa (Figure 2G,H,J).

Taken as a whole, the results show that obese NASH hamsters and lean hamsters displayed similar viral loads and levels of lung inflammation during the early phase of a SARS-CoV-2 infection. At later time points, however, the recovery phase was delayed in the obese NASH hamsters. This delay translated to higher levels of lung fibrosis and failure to recover the initial body weight, which are indicative of long-term sequelae.

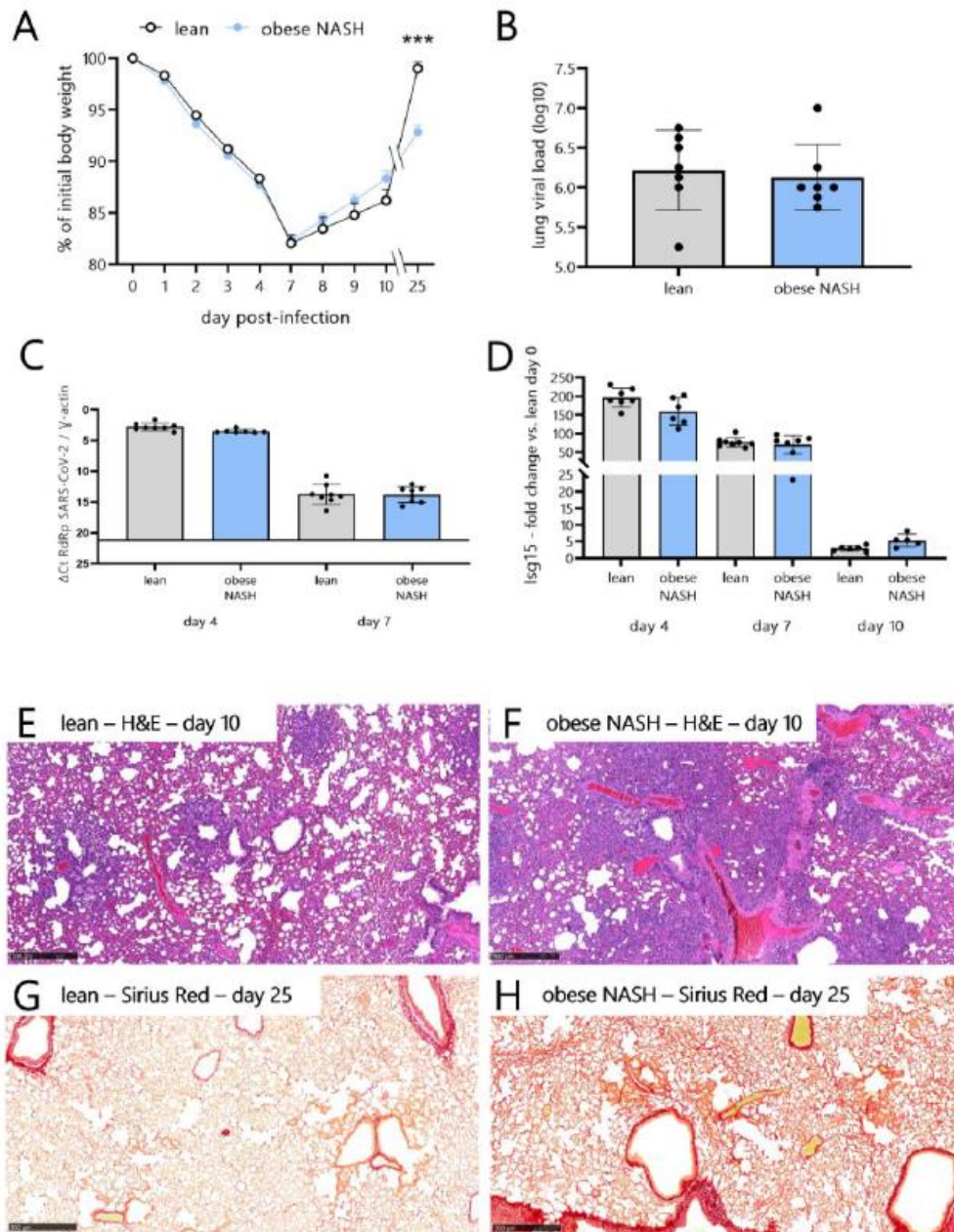


Figure 2. Cont.

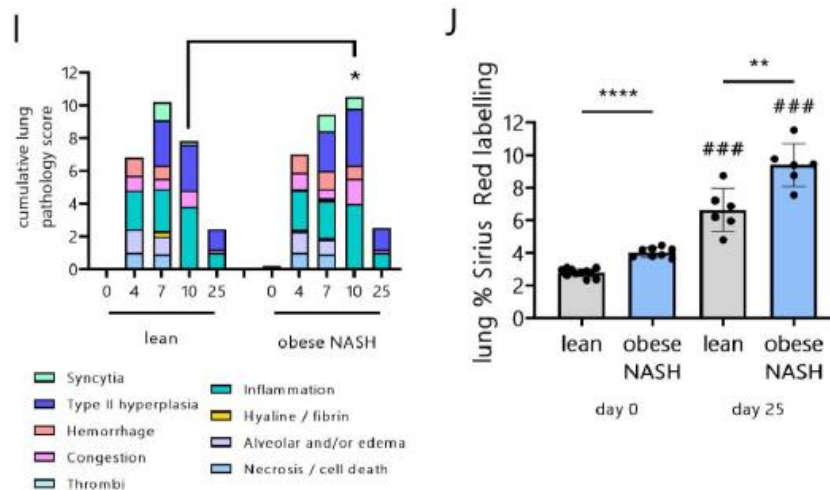


Figure 2. Impact of SARS-CoV-2 infection on lean hamsters vs. obese NASH hamsters. Hamsters were inoculated intranasally with 2×10^4 TCID₅₀ of the clinical SARS-CoV-2 isolate hCoV-19/France/IDF0372/2020. (A) Changes in body weight (as the mean \pm SD percentage of the initial body weight). Sidak's correction for multiple comparisons was used to detect significant differences ($*** p < 0.001$). (B) Determination of the infectious viral load in the lungs on dpi 4 (TCID₅₀ assay). The data are expressed as the number of infectious virus particles per lung. (C) Viral RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) transcript levels in the lungs, as quantified in a qRT-PCR (dpi 4 and 7). The data are expressed as the delta Ct (normalized against γ actin). The bottom line corresponds to the detection threshold. The results are expressed as the mean \pm SD. (D) Isg15 mRNA transcripts were quantified by qRT-PCR (lung). The data are expressed as the mean \pm SD fold increase over the level observed in the mock-treated lean hamsters. It should be noted that there were no significant differences between the mock-treated lean hamsters and mock-treated obese NASH hamsters (day 0) (not shown). (A–D) $n = 5$ –8 animals/group. (E,F) Histopathologic assessment of lung sections from lean hamsters (E) and obese NASH hamsters (F) on dpi 10. Representative images after H&E staining are depicted. (G,H) Representative lung histology images after Sirius Red staining (25 dpi). (I) The lung histopathologic score following SARS-CoV-2 infection (on dpi 4, 7, 10, and 25) ($n = 5$ –8 animals/group). (J) The percentage of lung tissue labeled by Sirius Red on day 0 and on dpi 25. The data are quoted as the mean \pm SD or (panel I) the median ($n = 6$ –11 animals/group). Significant differences were determined using the Mann–Whitney U test ($* p < 0.05$; $** p < 0.01$, $*** p < 0.001$, $**** p < 0.0001$). The values of the various groups were also compared with those of mock-infected animals ($### p < 0.001$). Scale bars: 500 μ m (E–H).

3.3. The Dyslipidemic, Pro-Inflammatory Profile of Obese NASH Hamsters Is Sustained during SARS-CoV-2 Infection

Compared with the lean hamsters, obese NASH hamsters had higher serum ALT levels before SARS-CoV-2 infection (day 0) (Table 2 and Figure 3A). The serum ALT levels in lean hamsters did not rise over the course of infection, whereas a nonsignificant trend towards elevated serum ALT levels was observed on dpi 4 and 7 in obese NASH hamsters, which was suggestive of greater liver damage during SARS-CoV-2 infection. In humans, obesity and NASH are associated with elevated circulating levels of free fatty acids (FFAs) [33]. Serum FFA levels were significantly higher in the obese NASH hamsters than in lean animals both before SARS-CoV-2 infection and afterwards (except on dpi 25) (Figure 3B). Although the infection had no impact on the FFA levels in lean hamsters, a significant increase was observed on dpi 7 in the obese NASH hamsters. Serum triglyceride levels were higher at baseline in the obese NASH group but had fallen significantly by dpi 4 in

both groups (Figure 3C). Total cholesterol levels did not change significantly during the course of the infection but were significantly higher in the obese NASH hamsters than in lean hamsters (data not shown). While the obese NASH hamsters had significantly higher baseline levels of anti-atherogenic HDL cholesterol, SARS-CoV-2 infection was associated with significantly reduced HDL cholesterol concentrations in both the lean hamsters and obese NASH hamsters on dpi 4 and 7 (Figure 3D). Furthermore, SARS-CoV-2 infection was associated with an increase in the pro-atherogenic LDL cholesterol levels in obese NASH hamsters (but not in lean hamsters) on dpi 4 and 7 (Figure 3E). Both the HDL cholesterol and LDL cholesterol levels had returned to basal levels in the lean and obese NASH animals by dpi 25. In line with the systemic inflammation associated with obesity and NASH, the blood levels of the pro-inflammatory cytokine MCP-1 were significantly higher in the obese NASH hamsters than in lean hamsters both before and after SARS-CoV-2 infection. The MCP-1 levels were found to be increased on dpi 4 and 7 in obese NASH animals, but the increase was not statistically significant (Figure 3F). The IL-6 concentration did not change over the course of the infection (not shown).

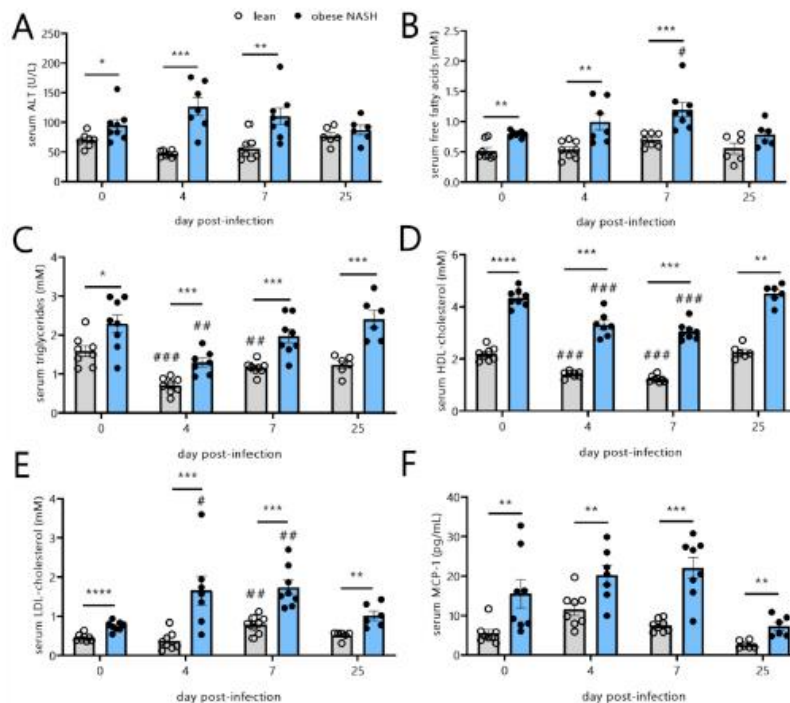


Figure 3. Effects of SARS-CoV-2 infection on serum variables in lean hamsters vs. obese NASH hamsters. Blood from the mock-infected and SARS-CoV-2-infected hamsters was collected at different timepoints post-infection. Serum levels of (A) ALT, (B) free fatty acids, (C) triglycerides, (D) HDL cholesterol, (E) LDL cholesterol, and (F) MCP-1 on dpi 4, 7, and 25 are shown. The data are expressed as the mean \pm SD ($n = 6-8$ animals/group). Significant differences between lean hamsters and obese NASH hamsters were determined using the Mann-Whitney U test (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$). The effect of SARS-CoV-2 infection is also depicted. The values were compared with those of mock-infected animals using a Kruskal–Wallis test and Dunn’s post-test (# $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, and ### $p < 0.001$).

Taken as a whole, our results indicate that obese NASH hamsters infected with SARS-CoV-2 sustained pro-inflammatory and dyslipidemic profile, with higher FFA and LDL cholesterol levels and lower HDL cholesterol levels.

3.4. SARS-CoV-2 Infection in Obese NASH Hamsters Is Associated with Differences in Serum RAS Activity and Notably Higher Levels of Angiotensin II

ACE2 (the receptor for SARS-CoV-2 [34]) is a potent inhibitor of RAS activation, which involves a cascade of vasoactive and inflammatory peptides [11]. ACE2 cleaves the vasoconstrictive, proinflammatory peptide angiotensin II into the vasodilatory, anti-inflammatory peptide angiotensin (1-7) [11]. The effect of SARS-CoV-2 infection on circulating ACE2 activity in humans is subject to debate. The activity was found to stay constant in some studies [32,35] and to increase in others [36]. Compared with the lean hamsters, obese NASH hamsters had a significantly lower baseline level of circulating ACE2 activity (Figure 4A). Whatever the timepoint post-infection, SARS-CoV-2 had no impact on the circulating ACE2 activity, which remained lower in the obese NASH hamsters than in the controls. The ACE activity was then calculated by measuring the equilibrium levels of angiotensin peptides using an LC-MS/MS technique. The circulating ACE activity increased (albeit not significantly) during the early stages of the infection and was slightly but significantly higher ($p = 0.002$) in the obese NASH animals than in lean controls on dpi 25 (Figure 4B). We next quantified the serum renin activity, the rate-limiting step in the conversion of angiotensin I to angiotensin II. At baseline, the serum renin activity was slightly but not significantly higher in the obese NASH hamsters than in lean hamsters (Figure 4C and Table 3). The activity fell as early as dpi 4 in both groups and remained low until dpi 25, at which time it was slightly higher in the obese NASH hamsters than in lean hamsters. The lower level of serum renin activity during SARS-CoV-2 infection explains the substantial fall in the levels of all the circulating angiotensins (Table 3). It is noteworthy that the angiotensin II levels (which fell during infection) were higher in the obese NASH hamsters than in lean animals before and after infection (Figure 4D).

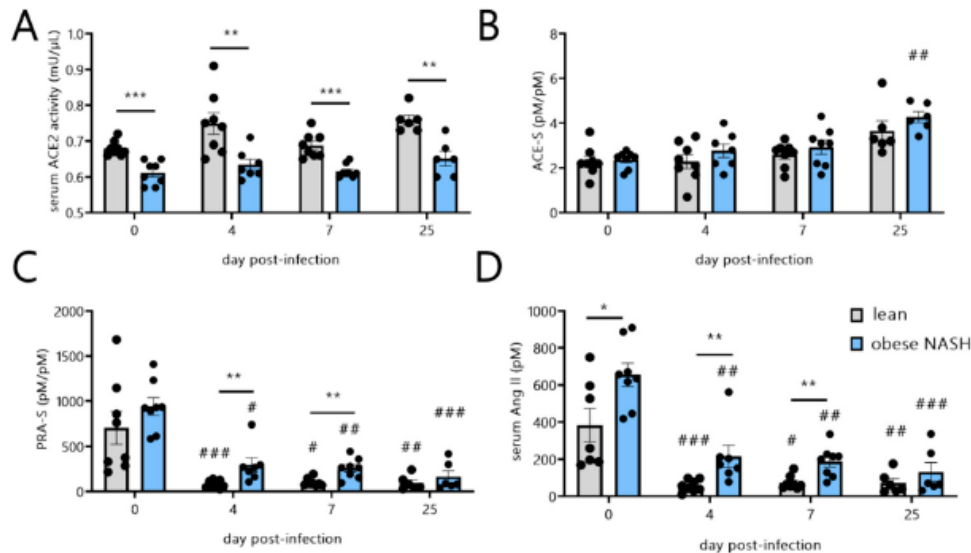


Figure 4. Effects of SARS-CoV-2 infection on serum ACE2, ACE, and the renin-angiotensin system activity levels in lean hamsters vs. obese NASH hamsters. Blood from mock-infected and SARS-CoV-

2-infected lean hamsters and obese NASH hamsters were collected at the indicated timepoints post-infection. Serum ACE2 (A), ACE (B), and renin angiotensin (C) activities are depicted. Angiotensin II levels are shown in (D). The data are expressed as the mean \pm SD ($n = 6$ –8 animals/group). Significant differences were determined using the Mann–Whitney U test (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$). The effect of SARS-CoV-2 infection is also depicted. The values were compared with those of mock-infected animals using a Kruskal–Wallis test and Dunn’s post-test (# $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, and ### $p < 0.001$). ACE-S, angiotensin-converting enzyme activity (Ang II/Ang I); PRA-S, serum renin activity (Ang I + Ang II).

Table 3. Equilibrium levels of circulating angiotensin peptides. Values are expressed in mean \pm SD ($n = 6$ –8 animals/group).

Angiotensin Peptides	Angiotensin I (1-10) (pmol/L)		Angiotensin II (1-8) (pmol/L)		Angiotensin 1-7 (pmol/L)		Angiotensin 1-5 (pmol/L)	
	Lean	Obese	Lean	Obese	Lean	Obese	Lean	Obese
Days Post-infection/Diet								
0	218.5 \pm 147.4	285.3 \pm 112.3	488.9 \pm 369.3	655.0 \pm 177.6	77.5 \pm 45.0	81.2 \pm 27.1	108.6 \pm 63.7	99.7 \pm 24.7
4	24.2 \pm 11.1	79.8 \pm 51.2	56.0 \pm 32.0	215.5 \pm 159.3	12.8 \pm 4.9	21.4 \pm 12.9	11.8 \pm 5.1	21.3 \pm 9.0
7	27.8 \pm 9.4	68.7 \pm 35.6	73.9 \pm 36.3	188.1 \pm 82.9	9.9 \pm 5.7	19.9 \pm 10.9	13.7 \pm 6.1	21.5 \pm 12.0
25	23.4 \pm 22.8	33.5 \pm 32.8	71.9 \pm 58.0	131.8 \pm 123.6	11.0 \pm 9.8	12.3 \pm 11.0	17.4 \pm 11.4	31.9 \pm 28.9

3.5. Obese NASH Hamsters Show Inflammation, Fibrosis, and Impaired Liver Metabolism after SARS-CoV-2 Infection

We next explored the potential effects of SARS-CoV-2 infection on the liver metabolism, NASH, and fibrosis. Compared with the lean animals, obese NASH hamsters expressed high mRNA levels of fatty acid synthase (*Fasn*) in the liver (Figure 5A). Although the hepatic level of *Fasn* mRNA remained constant during the infection in lean hamsters, it decreased strikingly in the obese NASH hamsters. In contrast, the mRNA expression of cholesterol 7 α -hydroxylase (*Cyp7a1*, the rate-limiting enzyme in bile acid metabolism) had increased significantly in the lean hamsters by dpi 25 (and, to a lesser extent, by dpi 7) but remained constant in obese NASH hamsters (Figure 5B). In the obese NASH hamsters, in line with Sencio et al. [28], SARS-CoV-2 infection was associated with greater hepatic mRNA expression of the pro-inflammatory factors IL-1 β , MCP-1, and IL-6 (particularly on dpi 4 and 7). Figure 5C–E shows the fold inductions relative to the mock-infected animals. In contrast, SARS-CoV-2 infection did not modulate the hepatic mRNA expression of these pro-inflammatory factors in the lean animals. On dpi 4, the hepatic expression of the profibrogenic cytokine TGF- β was significantly greater in the obese NASH hamsters than in lean controls (Figure 5F). As expected, H&E and Sirius Red staining revealed that the steady-state liver lesions were more intense and widespread in the obese NASH hamsters, i.e., with steatosis, inflammation, hepatocyte ballooning, and fibrosis (representative histology images are shown in Supplementary Figure S5, and scores are shown in Figure 5K). In NAFLD patients, weight loss of at least 10% results in the resolution of non-alcoholic steatohepatitis and a reduction in fibrosis by at least one stage [37]. It is noteworthy that, despite the early weight loss induced by SARS-CoV-2 infection and the incomplete body weight recovery, exposure to the virus was not associated with a lower NAFLD activity score in the obese NASH hamsters (Figure 5G,H,K). Furthermore, levels of hepatic fibrosis were substantially higher in the obese hamsters than in lean hamsters (Figure 5I,J,L). Taken as a whole, the data indicate that SARS-CoV-2 infection in the obese NASH hamsters was associated with greater inflammation and fibrosis and differences in the liver metabolism (gene expression).

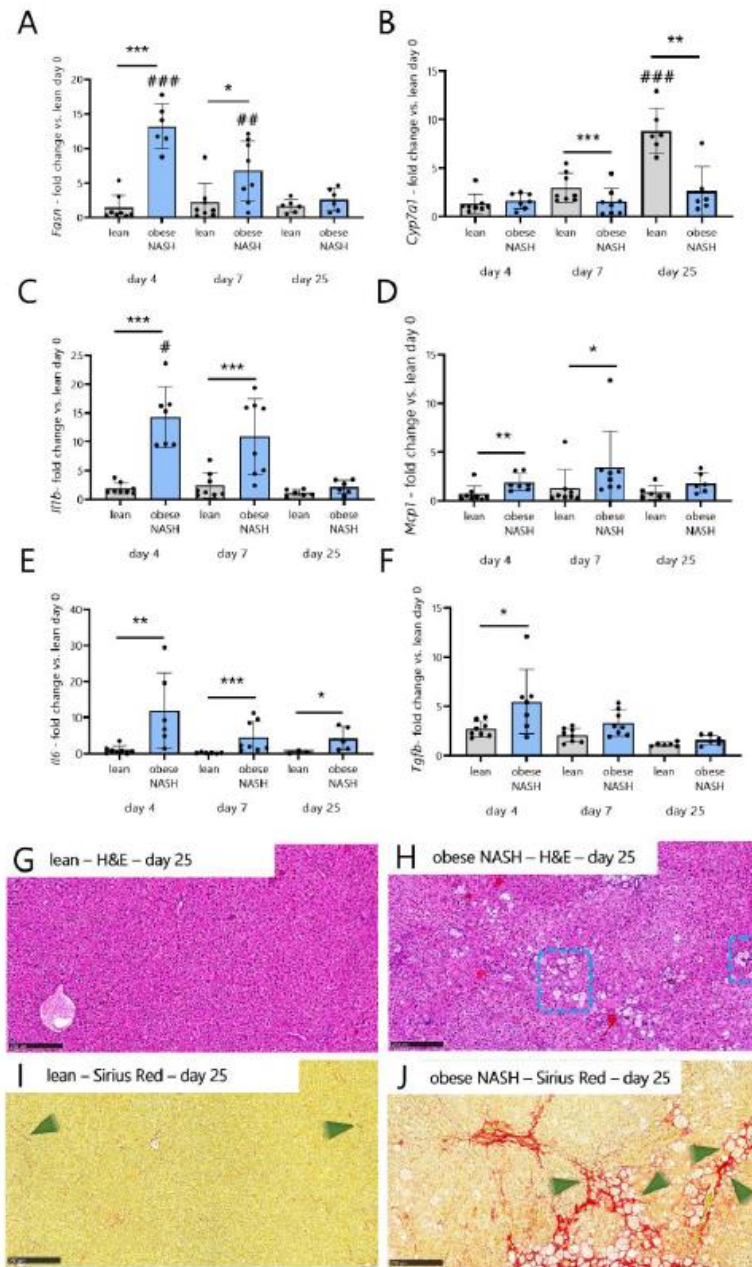


Figure 5. Cont.

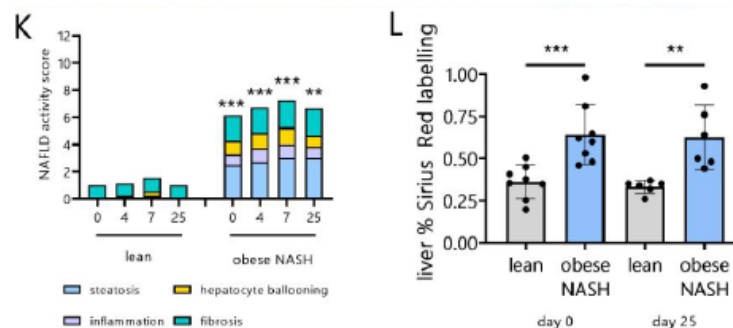


Figure 5. Effects of SARS-CoV-2 infection in terms of liver damage and fibrosis in lean hamsters vs. obese NASH hamsters. The livers of mock-infected and SARS-CoV-2-infected hamsters were collected on dpi 4, 10, and 25. (A–F) mRNA copy numbers were quantified by qRT-PCR. The data were expressed as the fold increase over the expression level in mock-treated lean animals. (G–J) Representative liver histology images after H&E staining (G,H) or after Sirius Red staining (I,J) of lean hamsters and obese NASH hamsters. (K) The total NAFLD activity score. (L) The percentage of the liver section stained by Sirius Red on day 0 and dpi 25. Data are shown as the mean \pm SD ($n = 6–8$ animals/group). Significant differences were determined using the Mann–Whitney U test (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$). The effect of SARS-CoV-2 infection is also depicted. The values of SARS-CoV-2-infected hamsters were compared with those of mock-infected animals using a Kruskal–Wallis test and Dunn’s post-test (# $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, and ### $p < 0.001$). Scale bars: 250 μ m (G–J).

4. Discussion

Recent clinical studies have shown that obesity and NASH influence the severity of COVID-19 [3,4]. The hamster is a valuable preclinical model of SARS-CoV-2 infection and suitably replicates some of the metabolic features seen in humans with underlying conditions such as obesity, dyslipidemia, and NASH. Although the hamster model shares some features with the human model with regard to lung disease [22–24], the use of “healthy” hamsters (with normal physiologic parameters) limits our understanding of the potential links between metabolic comorbidities and the severity of COVID-19. We have recently proposed that obese NASH hamsters might be a valuable model of COVID-19, at least during the acute phase response of SARS-CoV-2 infection [28]. The present study describes the main long-term consequences of SARS-CoV-2 infection in obese NASH hamsters.

We sought to determine whether metabolic disorders could predispose hamsters to severe COVID-19 and worse recovery. The diet-induced obese hamster model displayed not only the expected metabolic comorbidities (dyslipidemia and NASH/liver fibrosis) but also a pro-inflammatory profile (with elevated serum levels of IL-6 and MCP-1) in the steady state. Both of these inflammatory biomarkers have been linked to the severity of COVID-19 in humans. It has been suggested that the IL-6 level is an independent predictor of the disease risk [38], while MCP-1 has been linked to a higher mortality rate [39]. We next investigated the consequences of SARS-CoV-2 infection in obese NASH hamsters. The lung viral loads on dpi 4 were similar in the lean hamsters and obese NASH hamsters. Both groups showed a similarly robust antiviral (ISG-related) response, as reported previously [28]. This might explain why the groups’ lung histopathologic scores during the early phase of infection were also similar. However, the resolution of the lung damage was delayed in the obese NASH hamsters on dpi 10 (relative to the controls), and a high level of pulmonary fibrosis was evidenced on dpi 25. These findings are in line with Port et al.’s report, stating that Western-diet-induced dyslipidemic (non-obese) hamsters had higher levels of lung damage and delayed functional lung recovery after a SARS-CoV-2 infection [25]. In the latter model, a delayed viral clearance and, in line with

the present manuscript, a delayed body weight recovery was reported. The reason for this delayed recovery in our setting is not clear. One can hypothesize that, along with pre-existing metabolic comorbidities, the lower systemic levels of ACE2 activity and the higher angiotensin II levels drive a shift towards pro-inflammatory and pro-fibrotic pathways [40]. Pulmonary fibrosis is a potential sequela of COVID-19 survivors. This raises the question of whether antifibrotic treatments might mitigate post-viral fibrosis [41]. The potential benefits of these treatments could perhaps be evaluated using the obese NASH hamster model.

In humans, dyslipidemia is associated with more severe COVID-19 and a higher mortality rate, although the underlying mechanisms have yet to be elucidated [42]. In contrast to the mouse [17,18], the golden hamster differs less from humans with regard to the lipid and lipoprotein metabolism [43]. Hence, the hamster model is appropriate for investigating the impact of dyslipidemia on the severity of COVID-19. During SARS-CoV-2 infection, obese NASH hamsters showed a sustained dyslipidemic profile. The elevated serum FFA levels observed in obese NASH hamsters might especially favor liver damage during the infection. In humans, serum FFA levels are correlated with the presence of NAFLD [33]. In diet-induced obese rats, FFAs and/or their metabolites are responsible for liver damage via an elevation in oxidative stress [44]. The higher levels of pro-atherogenic LDL cholesterol seen in obese NASH hamsters might favor the production of oxidized LDL particles, which in turn might stimulate inflammation and apoptosis [45]. In hamsters, inflammation and infection also induce LDL oxidation *in vivo* [46]. Furthermore, the low levels of HDL cholesterol in the obese NASH hamsters seen on dpi 4 and 7 might limit the HDL cholesterol's anti-inflammatory, antithrombotic, anti-oxidant, and anti-apoptotic effects [47].

The RAS is believed to play a role in severe COVID-19 [11]. Although the blood equilibrium RAS peptide concentrations in patients with COVID-19 have been reported, the potential impacts of metabolic disorders (dyslipidemia) and/or liver disease have not been investigated [35]. The present study is the first to show that SARS-CoV-2 infection in obese NASH hamsters influences the serum RAS peptide concentrations. In line with clinical studies [36], SARS-CoV-2 infection in the hamsters was associated with a dramatic drop in the serum angiotensin peptide levels, including those of the protective RAS components angiotensin 1-5 and angiotensin 1-7. It is noteworthy that the enzymatic activities of ACE and ACE2 (the two main RAS modulators) were not affected by the infection, whereas the level of renin activity fell dramatically (in line with Kutz et al.'s clinical observations [35]). Interestingly, there were significant differences in the levels of angiotensins I and II (the central players in the RAS) between the obese NASH hamsters and lean hamsters. It remains to be seen whether this difference influences lung and liver damage and, thus, the severity of COVID-19.

The diet-induced preclinical model developed in the present study is of value for evaluating the impacts of COVID-19 on NASH and liver fibrosis. One of the major findings was the sustained high NAFLD activity score of obese NASH hamsters during SARS-CoV-2 infection, despite substantial weight loss (~18% on dpi 7) and incomplete body weight recovery. Hence, the weight loss induced by SARS-CoV-2 infection does not lead to a reduction in liver damage in obese NASH hamsters. In parallel, the expression of pro-inflammatory genes was upregulated in the liver, especially in the early stages of the SARS-CoV-2 infection. Although low ACE2 protein levels in the liver of obese NASH hamsters might well favor a pro-inflammatory and profibrotic profile [48], the underlying mechanisms remain unclear. It remains to be determined how the changes in the expression of the *Fasn* (involved in FFA synthesis) and *Cyp7a1* (involved in bile acid synthesis) genes in obese NASH hamsters influence the liver metabolism, NASH, and fibrosis. At present, there are no conclusive data for humans. The hypothetical mechanisms of liver damage in COVID-19 patients include the direct infection of the hepatocytes by SARS-CoV-2 and indirect effects of systemic inflammation [49–51]. In the model developed in the present study, an RT-PCR assay did not detect any viral RNA-dependent RNA polymerase transcripts (data not shown). SARS-CoV-2 infection impairs the insulin/insulin-like growth signaling

pathway genes [52]. It would be interesting to determine whether this pathway is more significantly altered in infected obese NASH hamsters relative to infected lean animals.

The present study had a number of limitations. Firstly, the hamster model reproduces some but not all of the features of COVID-19; the hamster is infected by SARS-CoV-2 but survives and rapidly resolves the COVID-19-like disease, although post-acute sequelae persist [53]. Moreover, it does not replicate the non-respiratory symptoms (particularly those affecting the intestines) observed in patients with severe COVID-19. People with type-2 diabetes and COVID-19 require more medical interventions and are significantly more likely to die [54]. As the present diet-induced obese NASH hamster model does not develop type-2 diabetes, *per se* [26,27], it might be interesting to investigate the impact of SARS-CoV-2 infection on hamsters with streptozotocin-induced diabetes [55]. Lastly, we assessed the serum markers during the infection and can only speculate that the measured circulating concentrations (e.g., those of the RAS components) are associated with tissue concentrations and disease outcomes. Despite these limitations, we reported on a novel obese NASH hamster model, in which metabolic comorbidities, a pro-inflammatory profile, altered ACE2 activity, and higher angiotensin II levels were associated with impaired recovery from a SARS-CoV-2 infection. As the hamster model (lean) has recently been demonstrated to be an attractive model of long COVID-19 [53], this preclinical model of obesity and NASH should be of value for investigating the mechanisms of long COVID-19 in co-morbid individuals and for evaluating novel therapies mitigating long-term sequelae, both in terms of pulmonary and extra-pulmonary dysfunction and metabolism.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/v14092067/s1>. Figure S1: Design of (A) Experiment #1 and (B) Experiment #2. Figure S2: Cage setting for hamsters given a free-choice diet. Figure S3. Lung gene expression and histologic features on dpi 4 and 7. (A) Changes in body weight (in g) are depicted. (B–E) The lungs of mock-infected and SARS-CoV-2-infected lean hamsters and obese NASH hamsters were collected on dpi 4 and 7. mRNA copy numbers were quantified by qRT-PCR. The data are expressed as the fold increase over the expression level in mock-treated animals ($n = 6–8$ animals/group). It should be noted that there were no significant differences between mock-treated lean hamsters and mock-treated obese NASH hamsters (day 0) (not shown) (F–I). Representative lung histology images (H&E staining). Scale bars: 500 μ m. Figure S4. Histopathologic assessment of lung samples from lean hamsters and obese NASH hamsters at baseline. Representative images of sections stained with Sirius Red are shown. Figure S5. Histopathologic assessment of liver sections from lean hamsters (A,C) and obese NASH hamsters (B,D) at baseline. Representative images of sections stained with H&E and Sirius Red are shown.

Author Contributions: F.B. and F.T. designed the study, supervised the research, and wrote the manuscript. V.S., C.R., S.H., L.D., A.M., J.B., G.B., E.H., O.D., A.C., V.R., V.P., R.N., F.L., I.W., F.P. and T.S. performed the experiments and collected the data. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was funded by Physiogenex, the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), the University of Lille, the Institut Pasteur de Lille and the React-EU COVID2I (programme opérationnel FEDER/FSE/IEJ Nord-Pas de Calais 2014–2020).

Institutional Review Board Statement: All animal protocols were reviewed and approved by two local animal care and use committees (Comité d'Éthique en Expérimentation Animale de la Fédération de Recherche en Biologie de Toulouse, reference: CEEA-122–2014-15 and APAFIS#23428-2019070815255735; Comité d'Éthique en Expérimentation Animale Nord Pas-de-Calais) and a national animal care and use committee (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, Paris, France; reference: CEEA-122–2014-15 and APAFIS#25041-2020040917227851 v3). All SARS-CoV-2 infection experiments complied with current national and institutional regulations and ethical guidelines (Institut Pasteur de Lille/B59-350009).

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data generated in this study were deposited at <https://doi.org/10.5281/zenodo>.

Acknowledgments: We thank Nicolas Vandennebe, Robin Prath, and Séverine Marin for their technical assistance in the BSL3 laboratory, Florent Sebbane for the loan of the BSL3 isolator, and the Lions Club in Marcq-en-Baroeul (France) for the purchase of the BSL3 isolator.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

References

1. To, K.K.; Sridhar, S.; Chiu, K.H.; Hung, D.L.; Li, X.; Hung, I.F.; Tam, A.R.; Chung, T.W.; Chan, J.F.; Zhang, A.J.; et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg. Microbes Infect.* **2021**, *10*, 507–535. [CrossRef]
2. Pathangey, G.; Fadadu, P.P.; Hospodar, A.R.; Abbas, A.E. Angiotensin-converting enzyme 2 and COVID-19: Patients, comorbidities, and therapies. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* **2021**, *320*, L301–L330. [CrossRef]
3. Aghili, S.M.M.; Ebrahimipur, M.; Arjmand, B.; Shadman, Z.; Sani, M.P.; Qorbani, M.; Larijani, B.; Payab, M. Obesity in COVID-19 era, implications for mechanisms, comorbidities, and prognosis: A review and meta-analysis. *Int. J. Obes.* **2021**, *45*, 998–1016. [CrossRef] [PubMed]
4. Portincasa, P.; Krawczyk, M.; Smyk, W.; Lammert, F.; Di Ciaula, A. COVID-19 and non-alcoholic fatty liver disease: Two intersecting pandemics. *Eur. J. Clin. Investig.* **2020**, *50*, e13338. [CrossRef] [PubMed]
5. Apovian, C.M. Obesity: Definition, comorbidities, causes, and burden. *Am. J. Manag. Care.* **2016**, *22* (Suppl. S7), s176–s185.
6. Hardy, T.; Anstee, Q.M.; Day, C.P. Nonalcoholic fatty liver disease: New treatments. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **2015**, *31*, 175–183. [CrossRef]
7. Anstee, Q.M.; Reeves, H.L.; Kotsiliti, E.; Govaere, O.; Heikenwalder, M. From NASH to HCC: Current concepts and future challenges. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2019**, *16*, 411–428. [CrossRef]
8. Tana, C.; Ballestri, S.; Ricci, F.; Di Vincenzo, A.; Ticinesi, A.; Gallina, S.; Giamberardino, M.A.; Cipollone, F.; Sutton, R.; Vettor, R.; et al. Cardiovascular Risk in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2019**, *16*, 3104. [CrossRef]
9. Reiterer, M.; Rajan, M.; Gómez-Banoy, N.; Lau, J.D.; Gomez-Escobar, L.G.; Ma, L.; Gilani, A.; Alvarez-Mulet, S.; Sholle, E.T.; Chandar, V.; et al. Hyperglycemia in acute COVID-19 is characterized by insulin resistance and adipose tissue infectivity by SARS-CoV-2. *Cell Metab.* **2021**, *33*, 2174–2188. [CrossRef]
10. Townsend, M.J.; Kyle, T.K. COVID-19 Vaccination and Obesity: Optimism and Challenges. *Obesity* **2021**, *29*, 634–635. [CrossRef] [PubMed]
11. Yan, T.; Xiao, R.; Lin, G. Angiotensin-converting enzyme 2 in severe acute respiratory syndrome coronavirus and SARS-CoV-2: A double-edged sword? *FASEB J.* **2020**, *34*, 6017–6026. [CrossRef]
12. Salian, V.S.; Wright, J.A.; Vedell, P.T.; Nair, S.; Li, C.; Kandimalla, M.; Tang, X.; Porquera, E.M.C.; Kalari, K.R. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol. Pharm.* **2021**, *18*, 754–771. [CrossRef]
13. Cleary, S.J.; Pitchford, S.C.; Amison, R.T.; Carrington, R.; Cabrera, C.L.R.; Magnen, M.; Looney, M.R.; Gray, E.; Page, C.P. Animal models of mechanisms of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 pathology. *Br. J. Pharmacol.* **2020**, *177*, 4851–4865. [CrossRef]
14. Rathnasinghe, R.; Strohmeier, S.; Amanat, F.; Gillespie, V.L.; Krammer, F.; Garcia-Sastre, A.; Coughlan, L.; Schotsaert, M.; Uccellini, M.B. Comparison of transgenic and adenovirus hACE2 mouse models for SARS-CoV-2 infection. *Emerg. Microbes Infect.* **2020**, *9*, 2433–2445. [CrossRef] [PubMed]
15. Zhang, Y.N.; Zhang, Z.R.; Zhang, H.Q.; Li, X.D.; Li, J.Q.; Zhang, Q.Y.; Liu, J.; Li, Q.; Deng, C.L.; Shi, Z.L.; et al. Increased morbidity of obese mice infected with mouse-adapted SARS-CoV-2. *Cell Discov.* **2021**, *7*, 74. [CrossRef] [PubMed]
16. Clément, K.; Vaisse, C.; Lahlou, N.; Cabrol, S.; Pelloux, V.; Cassuto, D.; Gormelen, M.; Dina, C.; Chambaz, J.; Lacorte, J.M.; et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* **1998**, *392*, 398–401. [CrossRef] [PubMed]
17. Damsteegt, E.L.; Davie, A.; Lokman, P.M. The evolution of apolipoprotein B and its mRNA editing complex. Does the lack of editing contribute to hypertriglyceridemia? *Gene* **2018**, *641*, 46–54. [CrossRef] [PubMed]
18. Tsutsumi, K.; Hagi, A.; Inoue, Y. The relationship between plasma high density lipoprotein cholesterol levels and cholesteryl ester transfer protein activity in six species of healthy experimental animals. *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, *24*, 579–581. [CrossRef] [PubMed]
19. Takahashi, S.; Fukami, T.; Masuo, Y.; Brocker, C.N.; Xie, C.; Krausz, K.W.; Wolf, C.R.; Henderson, C.J.; Gonzalez, F.J. Cyp2c70 is responsible for the species difference in bile acid metabolism between mice and humans. *J. Lipid Res.* **2016**, *57*, 2130–2137. [CrossRef]
20. Denk, H.; Abuja, P.M.; Zatloukal, K. Animal models of NAFLD from the pathologist's point of view. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* **2019**, *1865*, 929–942. [CrossRef]
21. Sia, S.F.; Yan, L.M.; Chin, A.W.H.; Fung, K.; Choy, K.T.; Wong, A.Y.L.; Kaewpreedee, P.; Perera, R.A.P.M.; Poon, L.L.M.; Nicholls, J.M.; et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature* **2020**, *583*, 834–838. [CrossRef]

22. Chan, J.F.; Zhang, A.J.; Yuan, S.; Poon, V.K.; Chan, C.C.; Lee, A.C.; Chan, W.M.; Fan, Z.; Tsoi, H.W.; Wen, L.; et al. Simulation of the Clinical and Pathological Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Golden Syrian Hamster Model: Implications for Disease Pathogenesis and Transmissibility. *Clin. Infect. Dis.* **2020**, *71*, 2428–2446. [\[CrossRef\]](#)
23. Sencio, V.; Machelart, A.; Robil, C.; Benech, N.; Hoffmann, E.; Galbert, C.; Deryuter, L.; Heumel, S.; Hantute-Ghesquier, A.; Flourens, A.; et al. Alteration of the gut microbiota following SARS-CoV-2 infection correlates with disease severity in hamsters. *Gut Microbes* **2022**, *14*, 2018900. [\[CrossRef\]](#)
24. Gruber, A.D.; Osterrieder, N.; Bertzbach, L.D.; Vladimirova, D.; Greuel, S.; Ihlow, J.; Horst, D.; Trimpert, J.; Dietert, K. Standardization of Reporting Criteria for Lung Pathology in SARS-CoV-2-infected Hamsters: What Matters? *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **2020**, *63*, 856–859. [\[CrossRef\]](#)
25. Port, J.R.; Adney, D.R.; Schwarz, B.; Schulz, J.E.; Sturdevant, D.E.; Smith, B.J.; Avanzato, V.A.; Holbrook, M.G.; Purushotham, J.N.; Stromberg, K.A.; et al. High-Fat High-Sugar Diet-Induced Changes in the Lipid Metabolism Are Associated with Mildly Increased COVID-19 Severity and Delayed Recovery in the Syrian Hamster. *Viruses* **2021**, *13*, 2506. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Briand, F.; Brousseau, E.; Quinsat, M.; Burcelin, R.; Sulpice, T. Obeticholic acid raises LDL-cholesterol and reduces HDL-cholesterol in the Diet-Induced NASH (DIN) hamster model. *Eur. J. Pharmacol.* **2018**, *818*, 449–456. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Briand, F.; Maupoint, J.; Brousseau, E.; Breyner, N.; Bouchet, M.; Costard, C.; Lasserre-Leste, T.; Petitjean, M.; Chen, L.; Chabrat, A.; et al. Elafibranor improves diet-induced nonalcoholic steatohepatitis associated with heart failure with preserved ejection fraction in Golden Syrian hamsters. *Metabolism* **2021**, *117*, 154707. [\[CrossRef\]](#)
28. Sencio, V.; Benech, N.; Robil, C.; Deruyter, L.; Heumel, S.; Machelart, A.; Sulpice, T.; Lamazière, A.; Grangette, C.; Briand, F.; et al. Alteration of the gut microbiota's composition and metabolic output correlates with COVID-19-like severity in obese NASH hamsters. *Gut Microbes* **2022**, *14*, 2100200. [\[CrossRef\]](#)
29. Sokol, H.; Contreras, V.; Maisonnasse, P.; Desmons, A.; Delache, B.; Sencio, V.; Machelart, A.; Brisebarre, A.; Humbert, L.; Deryuter, L.; et al. SARS-CoV-2 infection in nonhuman primates alters the composition and functional activity of the gut microbiota. *Gut Microbe* **2021**, *13*, 1893113. [\[CrossRef\]](#)
30. Imai, M.; Iwatsuki-Horimoto, K.; Hatta, M.; Loeber, S.; Halfmann, P.J.; Nakajima, N.; Watanabe, T.; Ujie, M.; Takahashi, K.; Ito, M.; et al. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2020**, *117*, 16587–16595. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
31. Meyerholz, D.K.; Beck, A.P. Histopathologic Evaluation and Scoring of Viral Lung Infection. *Methods Mol. Biol.* **2020**, *2099*, 205–220. [\[PubMed\]](#)
32. Kintscher, U.; Slagman, A.; Domenig, O.; Röhle, R.; Konietzschke, F.; Poglitsch, M.; Möckel, M. Plasma Angiotensin Peptide Profiling and ACE (Angiotensin-Converting Enzyme)-2 Activity in COVID-19 Patients Treated with Pharmacological Blockers of the Renin-Angiotensin System. *Hypertension* **2020**, *76*, e34–e36. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Zhang, J.; Zhao, Y.; Xu, C.; Hong, Y.; Lu, H.; Wu, J.; Chen, Y. Association between serum free fatty acid levels and nonalcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study. *Sci. Rep.* **2014**, *4*, 5832. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Scialo, E.; Daniele, A.; Amato, F.; Pastore, L.; Matera, M.G.; Cazzola, M.; Castaldo, G.; Bianco, A. ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Lung* **2020**, *198*, 867–877. [\[CrossRef\]](#)
35. Kutz, A.; Conen, A.; Gregoriano, C.; Haubitz, S.; Koch, D.; Domenig, O.; Bernasconi, L.; Mueller, B.; Schuetz, P. Renin-angiotensin-aldosterone system peptide profiles in patients with COVID-19. *Eur. J. Endocrinol.* **2021**, *184*, 543–552. [\[CrossRef\]](#)
36. Patel, S.K.; Juno, J.A.; Lee, W.S.; Wragg, K.M.; Hogarth, P.M.; Kent, S.J.; Burrell, L.M. Plasma ACE2 activity is persistently elevated following SARS-CoV-2 infection: Implications for COVID-19 pathogenesis and consequences. *Eur. Respir. J.* **2021**, *57*, 2003730. [\[CrossRef\]](#)
37. Romero-Gómez, M.; Zelber-Sagi, S.; Trenell, M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J. Hepatol.* **2017**, *67*, 829–846. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
38. Liu, F.; Li, L.; Xu, M.; Wu, J.; Luo, D.; Zhu, Y.; Li, B.; Song, X.; Zhou, X. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J. Clin. Virol.* **2020**, *127*, 104370. [\[CrossRef\]](#)
39. Herr, C.; Mang, S.; Mozafari, B.; Guenther, K.; Speer, T.; Seibert, M.; Srikakulam, S.K.; Beisswenger, C.; Ritzmann, F.; Keller, A.; et al. Distinct Patterns of Blood Cytokines Beyond a Cytokine Storm Predict Mortality in COVID-19. *J. Inflamm. Res.* **2021**, *14*, 4651–4667. [\[CrossRef\]](#)
40. Sarzani, R.; Giulietti, F.; Di Pentima, C.; Giordano, P.; Spannella, F. Disequilibrium between the classic renin-angiotensin system and its opposing arm in SARS-CoV-2-related lung injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* **2020**, *319*, L325–L336. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
41. George, P.M.; Wells, A.U.; Jenkins, R.G. Pulmonary fibrosis and COVID-19: The potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir. Med.* **2020**, *8*, 807–815. [\[CrossRef\]](#)
42. Liu, Y.; Pan, Y.; Yin, Y.; Chen, W.; Li, X. Association of dyslipidemia with the severity and mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Virol. J.* **2021**, *18*, 157. [\[CrossRef\]](#)
43. Briand, F. The use of dyslipidemic hamsters to evaluate drug-induced alterations in reverse cholesterol transport. *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2010**, *11*, 289–297. [\[PubMed\]](#)
44. Liu, J.; Han, L.; Zhu, L.; Yu, Y. Free fatty acids, not triglycerides, are associated with non-alcoholic liver injury progression in high fat diet induced obese rats. *Lipids Health Dis.* **2016**, *15*, 27. [\[CrossRef\]](#)

45. Walenbergh, S.M.; Koek, G.H.; Bieghs, V.; Shiri-Sverdlov, R. Non-alcoholic steatohepatitis: The role of oxidized low-density lipoproteins. *J. Hepatol.* **2013**, *58*, 801–810. [[CrossRef](#)]
46. Memon, R.A.; Staprans, L.; Noor, M.; Holleran, W.M.; Uchida, Y.; Moser, A.H.; Feingold, K.R.; Grunfeld, C. Infection and inflammation induce LDL oxidation in vivo. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2000**, *20*, 1536–1542. [[CrossRef](#)]
47. Wang, G.; Deng, J.; Li, J.; Wu, C.; Dong, H.; Wu, S.; Zhong, Y. The Role of High-Density Lipoprotein in COVID-19. *Front. Pharmacol.* **2021**, *12*, 720283. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Yang, M.; Ma, X.; Xuan, X.; Deng, H.; Chen, Q.; Yuan, L. Liraglutide Attenuates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Mice by Regulating the Local Renin-Angiotensin System. *Front. Pharmacol.* **2020**, *11*, 432. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Nardo, A.D.; Schneeweiss-Gleixner, M.; Bakail, M.; Dixon, E.D.; Lax, S.F.; Trauner, M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int.* **2021**, *41*, 20–32. [[CrossRef](#)]
50. Wang, Y.; Liu, S.; Liu, H.; Li, W.; Lin, F.; Jiang, L.; Li, X.; Xu, P.; Zhang, L.; Zhao, L.; et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J. Hepatol.* **2020**, *73*, 807–816. [[CrossRef](#)]
51. Marjot, T.; Webb, G.J.; Barritt, A.S., 4th; Moon, A.M.; Stamatakis, Z.; Wong, V.W.; Barnes, E. COVID-19 and liver disease: Mechanistic and clinical perspectives. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2021**, *18*, 348–364. [[CrossRef](#)]
52. Shin, J.; Toyoda, S.; Nishitani, S.; Onodera, T.; Fukuda, S.; Kita, S.; Fukuhara, A.; Shimomura, I. SARS-CoV-2 infection impairs the insulin/IGF signaling pathway in the lung, liver, adipose tissue, and pancreatic cells via IRF1. *Metabolism* **2022**, *133*, 155236. [[CrossRef](#)]
53. Frere, J.J.; Serafini, R.A.; Pryce, K.D.; Zazhytska, M.; Oishi, K.; Golyner, I.; Panis, M.; Zimring, J.; Horiuchi, S.; Hoagland, D.A.; et al. SARS-CoV-2 infection in hamsters and humans results in lasting and unique systemic perturbations post recovery. *Sci. Transl. Med.* **2022**, eabq3059. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Zhu, L.; She, Z.G.; Cheng, X.; Qin, J.J.; Zhang, X.J.; Cai, J.; Lei, F.; Wang, H.; Xie, J.; Wang, W.; et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* **2020**, *31*, 1068–1077. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Li, G.; Liu, X.; Zhu, H.; Huang, L.; Liu, Y.; Ma, C.; Qin, C. Insulin resistance in insulin-resistant and diabetic hamsters (*Mesocricetus auratus*) is associated with abnormal hepatic expression of genes involved in lipid and glucose metabolism. *Comp. Med.* **2009**, *59*, 449–458. [[PubMed](#)]