

**FICHE SUJET DE THESE**

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement :
Titre de la thèse : <b>C - UA - Impact de la chirurgie bariatrique maternelle préconceptionnelle sur la stéatose hépatique et le syndrome métabolique de la mère et de la descendance, chez le rat Sprague-Dawley</b>		3 mots-clés : Chirurgie bariatrique Programmation foetale Stéatose hépatique
Unité/équipe encadrante : <b>Laboratoire HIFIH, UPRES EA 3859, UA</b>		
Directeur de thèse : <b>Françoise Schmitt</b>		N° de tél : 02 41 35 42 90 Mail : francoise.schmitt@univ-angers.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> L'obésité constitue un enjeu majeur de santé publique au niveau mondial, puisque les prédictions faites pour 2025 estiment à presque 20% le taux d'obésité dans la population adulte, et jusqu'à 6% des hommes et 9% des femmes en obésité morbide (indice de masse corporelle – IMC &gt; 40 Kg/m<sup>2</sup>). La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD), ou maladie du foie gras, affecte 20 à 30% de la population et est devenue la première cause d'hépatite chronique, menant à un stade d'inflammation, ou stéatohépatite (NASH) dans 20 à 60% des cas et à la cirrhose, lit du carcinome hépato-cellulaire dans 2-5% des cas. La NAFLD est également retrouvée de plus en plus fréquemment chez les enfants et à des âges toujours plus jeunes. Le traitement initial de l'obésité est la modification comportementale (nutrition, sédentarité, activité physique), mais avec très peu de résultats, de sorte que la chirurgie bariatrique s'est imposée comme la meilleure option pour la perte de poids et la résolution des comorbidités associées à l'obésité, en particulier chez les femmes jeunes et en âge de procréer. Le principal traitement actuel de la NAFLD est la perte de poids, de sorte que la chirurgie bariatrique est aussi considérée comme une option dans ce contexte. Cependant, si l'on sait que l'obésité maternelle, entre autres par des modifications épigénétiques, entraîne une prédisposition au développement d'une obésité et d'un syndrome métabolique chez ses enfants, il n'existe presque pas de données cliniques sur les conséquences à long terme, positives ou négatives, que la chirurgie bariatrique peut avoir sur la descendance de mères opérées avant leur grossesse.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> La chirurgie bariatrique, restrictive et/ou malabsorptive, pourrait être responsable de modifications, d'origine probablement multifactorielle (épigénétique, liée au microbiote intestinal, environnementales et neurologiques), qui vont induire un profil particulier chez les descendants de mères opérées avant leur grossesse. Nous postulons qu'elle pourrait induire une réversion totale ou partielle du profil à risque "descendant de mère obèse" et qu'il pourrait exister des différences entre les chirurgies purement restrictives (sleeve gastrectomie) et malabsorptives (by-pass gastrique). Dans la mesure où l'obésité commune est liée à la nourriture riche et ultra-transformée des sociétés industrielles, nous souhaitons également établir un profil de cinétique d'apparition de la stéatose hépatique et du syndrome métabolique chez ces descendants, selon qu'ils sont alimentés au long cours par un aliment standard ou riche en sucre et en graisses (régime HFHS – high fat high sugar).</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> Depuis 5 ans, nous avons développé et validé un modèle animal d'obésité maternelle induite et de chirurgie bariatrique restrictive (sleeve gastrectomie) et mixte (restrictive et malabsorptive (by-pass gastrique) chez le rat Sprague-Dawley, ce qui nous a permis de constituer une partie des groupes de suivi de descendants de mère opérées. La première année de ce travail de thèse sera donc consacrée d'une part à terminer le suivi clinique des animaux en cours d'expérimentation, et d'autre part à l'analyse des échantillons de foie et sanguins récupérés, afin de caractériser le profil métabolique et hépatique de ces groupes d'animaux (marqueurs d'inflammation, de fibrose, etc...) La deuxième année de travail comportera la constitution et le suivi des groupes de descendants exposés à une nourriture HFHS durant 6 mois, puis à l'analyse histologique et fonctionnelle des biopsies hépatiques et des marqueurs sanguins. La troisième année s'intéressera plus particulièrement à l'exploration des mécanismes de transmission ou de protection face aux facteurs de susceptibilité métabolique et de stéatose hépatique, en particulier microbiote et épigénétique.</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Expérience en expérimentation animale (niveau 1 requis) Maîtrise de l'analyse standard de laboratoire (western blot, ELISA, immunohistochimie, PCR,...) ; connaissances de base en analyse épigénétique ou en microbiote souhaitables.</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Riquin E, <b>Schmitt F</b>, Bouhours-Nouet N, Beaumesnil M, Dinomais M, Malka J, Robin M, Coutant R, Duverger P. Laparoscopic adjustable gastric banding in adolescents with severe obesity: Psychological aspects, decision makers of surgery, and 2-year outcomes. A case series. <b>Arch Pediatr</b> 2018; 25: 269-273.</li> <li>Payen C, Guillot A, Paillat L, Fothi A, Dib A, Bourreau J, <b>Schmitt F</b>, Loufrani L, Aranyi T, Henrion D, Munier M, <b>Fassot C</b>. In utero exposure to maternal obesity modifies the vasodilatory pathways balance of resistance arteries in rat offspring, <i>J Physiol</i>, 2021 45:1074-1085.</li> <li>Levaillant L, Levaillant M, Sfeir N, Bouhours-Nouet N, Beaumesnil M, Coutant R, Riquin E, <b>Schmitt F</b>. Factors associated with postoperative weight loss after laparoscopic adjustable gastric banding in severely obese adolescents ; <i>Accepted in J Pediatr Gastroenterol Nutr Reports</i> (2023).</li> </ol>		

Collaborations nationales et internationales :

**Collaborations locales** avec les équipes RMeS (Dr G Mabileau) et Mitovasc- CNRS UMR 6015-Inserm UMR 1083 (Dr C. Fassot).

**Collaboration régionale** avec les équipes de l'INRA (Dr P. Parnet) sur l'étude du comportement de la descendance et du microbiote, et de l'INSERM – Institut du thorax (Dr C. Le May et Dr C Blanchard) sur le métabolisme du cholestérol, dans le cadre de la FHU-GO NASH.

**Collaborations internationales** avec le Pr S. Ozanne, Université de Cambridge, UK, et le Dr T. Aranyi, Institut d'enzymologie, Université de Budapest, Hongrie, sur les thématiques de reprogrammation fœtale et d'analyses épigénétiques en lien avec l'obésité et ses traitements.