

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 : C-UA-Conséquences cardiovasculaires et hépatiques à moyen et long terme de la chirurgie bariatrique maternelle préconceptionnelle sur la mère et la descendance		3 mots-clés : obésité maternelle, chirurgie bariatrique, programmation foetale
Unité/équipe encadrante : Laboratoire Mitovasc, Équipe Carme		
Directeur de thèse : Dr Céline Fassot		N° de tél : 02 44 68 82 71 Mail : celine.fassot@inserm.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> Les pathologies cardiovasculaires sont les premières causes de mortalité dans le monde et leur lien avec le développement de l'obésité a été largement démontré. Il est également connu que les conditions de vie <i>in utero</i> et dans les premiers mois de vie conditionnent, par reprogrammation des fonctions tissulaires, la susceptibilité au développement de pathologies cardiovasculaires des enfants nés de mère obèse. La chirurgie bariatrique est le traitement le plus efficace de l'obésité et de nombreuses femmes en âge de procréer y ont recours. Mais si ces interventions permettent d'améliorer la fertilité et le pronostic maternel et foetal, il n'existe que très peu de données de leur impact sur le devenir des altérations cardiovasculaires et hépatiques des mères opérées et sur la prévalence des maladies cardiovasculaires de leurs enfants à l'adolescence et à l'âge adulte. Nos données préliminaires précliniques mettent en lumière des effets différentiels en fonction du type de chirurgie bariatrique chez la descendance : il existerait chez les descendants nés de rates après sleeve gastrectomie un profil métabolique intermédiaire entre ceux nés de mères obèses et de mères normo-pondérales. Le by-pass gastrique semblerait, quant à lui, induire un retard de croissance intra-utérin entravant le développement des ratons, possiblement en lien avec des anomalies des vaisseaux utérins. La chirurgie bariatrique maternelle pourrait ainsi induire des modifications constitutionnelles, passant par des mécanismes épigénétiques, du microbiote intestinal, et/ou des carences en vitamines et microéléments durant la gestation et la lactation, qui entraîneraient une susceptibilité accrue des descendants à la survenue d'anomalies métaboliques, cardiovasculaires, et hépatiques.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Ce projet est le premier à s'intéresser à l'impact des 2 techniques de chirurgie bariatrique les plus répandues à l'heure actuelle (sleeve et by-pass gastrique) chez les mères sur l'amélioration de leur santé cardiaque, vasculaire et hépatique et sur le devenir à moyen et long terme de leurs enfants. Le but de ce travail de thèse va être d'étudier, à moyen et long terme, les profils hépatiques et cardiovasculaires des descendants de rates opérées d'une chirurgie bariatrique purement restrictive (sleeve gastrectomie), ou restrictive et malabsorptive (bypass gastrique), en comparaison avec des individus nés de mères normopondérales ou obèses, et de rechercher s'il existe des différences en fonction du type de chirurgie. Les résultats obtenus chez l'animal pourront rapidement être transposés dans le domaine de la clinique, en se basant sur les cohortes et les biocollections existantes au CHU d'Angers, afin d'aboutir in fine à des propositions d'amélioration dans la prise en charge des mères opérées et de leurs enfants, en termes de prévention primaire, promotion de la santé et management précoce des comorbidités liées à l'obésité. Ce projet s'intègre ainsi dans les objectifs actuels de santé publique de lutte contre le développement de l'obésité et des maladies cardiovasculaires.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - La première année de la thèse sera consacrée principalement à la fin de la constitution des différents groupes de mères et de descendants, avec un focus particulier sur les conséquences à moyen terme sur les mères (analyse des fonctions hépatiques et cardiovasculaires, microbiote intestinal, pression artérielle). - La seconde année sera consacré à l'étude des effets de la chirurgie bariatrique sur la descendance et correspondra à l'analyse des différents tissus et prélèvements biologiques effectués sur les animaux au sacrifice : analyses de la réactivité vasculaire du lit mésentérique et de l'aorte, histomorphométrie de ces vaisseaux, évaluation de la fonction cardiaque et de la stéatose hépatique, analyse structurale et inflammation des tissus adipeux, recherche des carences vitaminiques et/ou en oligo-éléments, ... - La dernière partie de ce travail concernera l'étude de la reprogrammation foetale : (1) analyse du microbiote pour rechercher des corrélations avec les altérations des tissus vasculaire, adipeux et hépatique ; (2) analyse des modifications épigénétiques cardiovasculaires. 		
<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,...) et compétences en analyses fonctionnelles vasculaires et/ou hépatique, microbiote</p>		
<p><u>Publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Payen C, Guillot A, Chaigneau J, Bichot L, Gascoïn G, Vessières E, Loufrani L, Schmitt F, Fassot C. Sleeve gastrectomy in rodents : impact on metabolic, cardiovascular and hepatic functions of mothers and perinatal consequences. En cours de rédaction. - Payen C, Guillot A, Paillat L, Fothi A, Dib A, Bourreau J, Schmitt F, Loufrani L, Aranyi T, Henrion D, Munier M, Fassot C. Pathophysiological adaptations of resistance arteries in rat offspring exposed in utero to maternal obesity is associated with sex-specific epigenetic alterations. International Journal of Obesity, 2021; 45:1074-1085. 		
<p><u>Collaborations nationales et internationales :</u> Collaboration internationale avec le Dr T. Aranyi, Faculté de Médecine, Université de Budapest, Hongrie, sur les thématiques de reprogrammation foetale et d'analyses épigénétiques en lien avec l'obésité et ses traitements</p>		

Collaboration française avec le Dr P. Parnet, laboratoire Phan-INRAE, Nantes