

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : CDE
Titre de la thèse : Impact des perturbations métaboliques induites par un régime riche en graisses ou en cholestérol dans l'anévrisme aortique et la dissection : recherche de facteurs prédictifs		3 mots-clés : Vasculaire, PVAT, recherche transrationnelle
Unité/équipe encadrante : inserm1083-cnrs6015, Mitovasc Equipe CARME		
Directeur de thèse : Laurent LOUFRANI		N° de tél : 0244688263 Mail : laurent.loufrani@inserm.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> La fréquence des anévrismes et dissections de l'aorte est, après 60 ans, de 4 à 8% chez l'homme et de 1 à 3% chez la femme. Cette fréquence est 3 fois plus importante en cas de risques cardiovasculaires associés, avec un taux de décès après rupture de 30%. L'anévrisme de l'aorte résulte d'une perte de parallélisme des parois et une dilatation de l'aorte (>50%). La dissection aortique survient suite à une déchirure de l'intima et de la média. Le tissu adipeux périvasculaire (PVAT) et la mitochondrie ont un rôle central dans les pathologies cardiovasculaires. Nos résultats préliminaires sur un modèle murin d'anévrisme et de dissection aortique soumis à un régime riche en cholestérol, ou obésogène démontrent une dérégulation du métabolisme mitochondriale ainsi qu'une altération de marqueurs plasmatiques.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Notre projet vise à démontrer comment une dérégulation du PVAT et du métabolisme mitochondrial induites par un régime alimentaire peuvent influencer l'anévrisme et la dissection et à déterminer des facteurs prédictifs d'aggravation de ces pathologies.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u></p> <p>Sur un fragment d'aorte, de PVAT et de sang, nous réaliserons une analyse :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) du profil plasmatique lipidique, 2) des voies impliquées dans le remodelage vasculaire et adipocytaires périvasculaire dont l'inflammation et le système immunitaire ; 3) des études métabolomiques du tissu aortique, du PVAT et du plasma permettront d'identifier des biomarqueurs prédictifs d'aggravation de l'anévrisme et de la dissection. <p>Ce travail a pour objectif la mise en évidence de biomarqueurs métaboliques permettant de prédire l'évolution vers la rupture anévrismale ou la dissection aortique. La surveillance de ces biomarqueurs chez les patients présentant ce type de pathologie, en complément de la surveillance par l'imagerie permettrait d'alerter sur le risque d'aggravation afin d'éviter une prise en charge chirurgicale en situation d'urgence vitale.</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Intérêt et curiosité scientifique, intérêt pour des approches tant physiologique que moléculaires, ainsi qu'en volonté transversale de recherche pathologique entre le laboratoire et le chu.</p>		
3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :		

Metabolomic Profiling of Angiotensin-II-Induced Abdominal Aortic Aneurysm in Ldlr^{-/-} Mice Points to Alteration of Nitric Oxide, Lipid, and Energy Metabolisms. Chao de la Barca JM, Richard A, Robert P, Eid M, Fouquet O, Tessier L, Wetterwald C, Faure J, Fassot C, Henrion D, Reynier P, Loufrani L. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 7;23(12):6387

Protective role of the mitochondrial fusion protein OPA1 in hypertension. Robert P, Nguyen PMC, Richard A, Grenier C, Chevrollier A, Munier M, Grimaud L, Proux C, Champin T, Lelièvre E, Sarzi E, Vessières E, Henni S, Prunier D, Reynier P, Lenaers G, Fassot C, Henrion D, Loufrani L. *FASEB J.* 2021 Jul;35(7):e21678.

Altered Mitochondrial Opa1-Related Fusion in Mouse Promotes Endothelial Cell Dysfunction and Atherosclerosis. Cheshaitly A, Guihot AL, Proux C, Grimaud L, Aurrière J, Legouriellec B, Rivron J, Vessieres E, Tétaud C, Zorzano A, Procaccio V, Joubaud F, Reynier P, Lenaers G, Loufrani L, Henrion D. *Antioxidants (Basel).* 2022 May 28;11(6):1078.

Collaborations nationales et internationales :

- Institut du thorax Inserm UMR915, Nantes, France
- IPMC CNRS, Valbonne, France
- PARCC-HEGP, Inserm, Paris France
- McGill University, Lady Davis Institute for Medical Research (LDI), Sir Mortimer B. Davis-Jewish General Hospital, Montréal, Canada.
- Mc Goven Medical School. Huston, Texas, Etat Unis