



UNIVERSITÉ D'AVIGNON
ET DES PAYS DE VAUCLUSE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

PROPOSITION SUJETS DE THESES

CONTRATS DOCTORAUX

2017-2020

Appel ciblé (merci de cocher la case correspondante):

- Contrat doctoral ministériel ED 536**
- Contrat doctoral ministériel ED 537**
- Contrat doctoral fléché FR Agorantic**
- Contrat doctoral Fondation – Pierre Bergé**

(Utiliser la fiche type transmise par la SFR Tersys pour le contrat doctoral Fondation Jean-Henri Fabre- Ville d'Avignon)

Directeur de thèse : WALTHER Guillaume

Co-directeur : SULTAN Ariane

Co-encadrant : MEYER Grégory

Correspondant :

Nom : WALTHER

Prénom : Guillaume

Mail : guillaume.walther@univ-avignon.fr

Téléphone : 0622371510

Titre en français : Boissons sucrées, hyperglycémie et fonction vasculaire chez le diabétique de type 2: mécanismes physiopathologiques et effets de l'exercice physique

Titre en anglais : Sugary drinks, hyperglycemia and vascular function in type 2 diabetes : underlying mechanisms and the effect of exercise training.

Mots-clés : fonction vasculaire, hyperglycémie, boissons sucrées, diabète de type 2, santé.

Co tutelle : Non

Pays : FRANCE

Profil du candidat : Le candidat devra avoir validé un Master 2 dans les domaines des sciences du mouvement humain, des activités physiques adaptées ou de la biologie. Il sera motivé par les problématiques notamment de la santé cardiovasculaire et/ou de physiologie de l'exercice. La volonté de réaliser des expérimentations cliniques chez l'homme est un élément indispensable pour conduire à bien les premières étapes ce projet. Néanmoins, de par l'approche translationnelle de ce sujet de doctorat, les candidats avec une expérience en biologie et physiologie animale (notamment cardiovasculaire) pourront également postuler.

Présentation détaillée du sujet:

Boissons sucrées, hyperglycémie et fonction vasculaire chez le diabétique de type 2: mécanismes physiopathologiques et effets de l'exercice physique.

Nous avons conduit récemment une méta-analyse démontrant qu'une hyperglycémie aiguë (HGA) provoquée par voie orale causait une dysfonction endothéliale (marqueur précoce des pathologies cardiovasculaires) transitoire chez les patients atteints de pathologies métaboliques (Loader et al., 2015). Nous avons également démontré très récemment (Loader et al., 2017) l'effet délétère d'une HGA induite par la consommation d'une boisson sucrée commerciale, sur la fonction endothéliale macro- et microcirculatoire de sujets sains. L'augmentation du stress oxydant vasculaire et la biodisponibilité du monoxyde d'azote (NO) semblent expliquer ces altérations.

Dans un premier temps, ce travail de thèse s'attachera à mieux décrire et comprendre par une approche clinique chez l'homme les effets d'une consommation aiguë dans un premier temps de boissons sucrées sur la fonction vasculaire de patients atteints de pathologies cardiométaboliques (obésité et/ou diabète). Un objectif important sera l'évaluation des effets vasculaires et métaboliques des boissons « **sans sucre** », qui peuvent directement avoir une implication clinique pour les patients. L'activité physique chronique constituant une approche non-pharmacologique de choix dans l'amélioration des dysfonctions cardiovasculaires, notamment par ses effets bénéfiques sur le statut antioxydant des tissus et par une amélioration de la voie métabolique du NO, ***un deuxième objectif sera d'étudier les effets d'un exercice physique utilisé comme une stratégie de prévention de la dysfonction vasculaire dans une situation de HGA chez des sujets sains et des patients atteints de pathologies cardiométaboliques.***

Enfin, un troisième objectif de ce projet de doctorat sera de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents ces altérations endothéliales (voie du NO, stress oxydant, co-transporteurs du glucose au niveau endothélial,) et les principes de régulation possible de l'exercice physique dans des situations normo-glycémiques et hyperglycémiques. Pour ce dernier objectif, l'approche *in vivo* et *ex vivo* à partir de modèles animaux sera privilégiée.

Contrat / Partenariat :

Collaboration interne UAPV : Dr. Grégory Meyer, LaPEC EA 4278.

Collaboration externe UAPV : Pr. Ariane Sultan, INSERM U1046, CNRS UMR9214, Université de Montpellier. Equipe médicale Nutrition Diabète, CHU Lapeyronie, Montpellier.

Domaine / Thématique: Physiologie et Physiopathologie cardiovasculaire – Physiologie de l'exercice – Santé.

Objectif :

Mieux comprendre la physiologie de la réactivité vasculaire chez des sujets sains et des patients atteints de pathologies métaboliques en réponse à une consommation aigüe de boissons sucrées et sans sucres.

Contexte et enjeux :

Contexte épidémiologique et clinique

Le diabète de type 2 (DT2) est un problème de santé publique majeur qui touche 415 millions de personnes dans le monde dont 2,5 millions en France. Les estimations sont de l'ordre de 642 millions en 2040 selon l'organisme mondial de la santé. Cette pathologie représente également un coût financier élevé, en raison de la prise en charge des complications cardiovasculaires, essentiellement micro- et macro-angiopathiques. Récemment, de larges études s'intéressant aux modifications du régime alimentaire ont montré chez l'enfant et l'adulte un lien fort entre la consommation de boissons sucrées, qui engendre des épisodes d'hyperglycémie (HG) aigüe, et le risque de développer des maladies cardiovasculaires et/ou un diabète de type 2 (Malik et al., 2010 ; Romaguera et al., 2013). Il est ainsi essentiel de mieux comprendre les effets d'une consommation de boissons sucrées sur des marqueurs du risque cardiovasculaire et de ses mécanismes sous-jacents. Alors que l'industrie agroalimentaire développe de nombreuses boissons « sans sucres » qui contiennent des édulcorants ou des produits sucrants naturels, très peu d'études s'intéressent à leurs effets fonctionnels cardiovasculaires et métaboliques. Au-delà de la compréhension physiopathologique de la consommation de ces boissons sucrées, il existe donc de réels enjeux cliniques pour les patients qui doivent développer des comportements alimentaires adaptés à leurs pathologies métaboliques (de Koning et al., 2011).

Méthode :

Approche clinique :

- Examens de la vasoréactivité :
 - Microcirculation : les variations de perfusions cutanées seront mesurées suite à l'administration par iontophorèse de molécules vasoactives endothélium-dépendante et-indépendante par laser speckle contrast imaging.
 - Macrocirculation : les variations de flux et de diamètre de l'artère brachiale seront mesurées par échographie Doppler suite à un test d'hyperémie post-occlusive et une contre-épreuve aux dérivés nitrés explorant respectivement les réactivités endothélium-dépendante et -indépendante.

Approche expérimentale et cellulaire :

- Analyse in vivo

Les variations de perfusions microcirculatoires cutanées seront mesurées suite à l'administration par iontophorèse de molécules vasoactives endothélium-dépendante et-indépendante par laser Doppler.

- Analyse ex vivo : aorte et artère mésentérique

Un protocole permettant l'évaluation de la fonction vasomotrice en réponse à différentes drogues vasoactives sera réalisé sur des anneaux d'aorte placés dans des bains de KREBS normoglycémique et hyperglycémique dans des cuves à organes.

- Analyse biochimique

Niveau d'expression et de phosphorylation des différentes enzymes impliqués dans la régulation de la fonction vasculaire (Western Blot). Mesure du niveau de stress oxydant dans les tissus vasculaires (RPE).

Références bibliographiques :

de Koning L, Malik VS, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened and artificially sweetened beverage consumption and risk of type 2 diabetes in men. *Am J Clin Nutr.* 2011 Jun;93(6):1321-7.

Micha R, Peñalvo JL, Cudhea F, Imamura F, Rehm CD, Mozaffarian D. Association Between Dietary Factors and Mortality From Heart Disease, Stroke, and Type 2 Diabetes in the United States. *JAMA.* 2017 Mar 7;317(9):912-924. doi: 10.1001/jama.2017.0947.



UNIVERSITÉ D'AVIGNON
ET DES PAYS DE VAUCLUSE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

Loader J, Montero D, Lorenzen C, Watts R, Meziat C, Reboul C, Stewart S, Walther G. Acute Hyperglycemia Impairs Vascular Function in Healthy and Cardiometabolic Diseased Subjects: Systematic Review and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 Sep;35(9):2060-72.

Loader J, Meziat C, Watts R, Lorenzen C, Sigaud-Roussel D, Stewart S, Reboul C, Meyer G, Walther G. Effects of sugar-sweetened beverage consumption on micro- and macrovascular function in a healthy population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* In Press. 2017.

Romaguera D, Norat T, Wark PA et al. Consumption of sweet beverages and type 2 diabetes incidence in European adults: results from EPIC-InterAct. *Diabetologia.* 2013 Jul;56(7):1520-30.